





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه

جهت اخذ درجه ی دکتری پزشکی عمومی

بررسی ارتباط بین سطح hs-CRP سرم و شدت پره اکلامپسی و مقایسه با بارداری سالم

توسط:

حمیدرضا بهرامی

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر فاطمه سمیعی راد

استاد مشاور آماری

جناب آقای دکتر حسن جهانی هاشمی



بسمه تعالی

تقدیم به همسر عزیز و مهربانم ، این هدیه الهی
که همواره سایبان عشق و آرامش و تکیه گاه
آسایش و امید من بوده است.

تقدیم به پدر و مادر عزیز و دلسوزم به خاطر همه
محبت هایی که در حقم انجام داده اند و همواره
پشتیبان من بوده اند.

تقدیم به برادرانم که وجودشان مایه دلگرمی من
می باشد.

بسمه تعالی



با تشکر از استاد گرانقدر سرکار خانم دکتر سمیعی راد که با صبر و شکیبایی خود مرا در این امر یاری رساندند

با تشکر از استاد عالیقدر جناب آقای دکتر جهانی هاشمی که بدون کمکهای بی شائبه ی ایشان انجام این امر ممکن نبود

و با تشکر از تمام پرسنل محترم و مسئولین محترم بایگانی بیمارستان کوثر که با نهایت همکاری و مرا در این امر یاری رساندند



چکیده:

زمینه:

پره اکلامپسی یکی از شایع ترین عوارض طبی در بارداری و از علل اصلی مرگ و میر در دوره ی پره ناتال می باشد. سالانه حدود ۵۰۰۰۰ زن باردار در سراسر دنیا به علت پر فشاری خون می میرند و نزدیک به همین تعداد نیز در اثر عواض پره اکلامپسی از جمله خون ریزی مغزی و نارسایی کلیه جان خود را از دست می دهند. از لحاظ شدت می توان بیماری را از خفیف تا شدید طبقه بندی نمود. پاتورنز بیماری براساس شکل گیری یک پاسخ التهابی در دوره بارداری است ، که در بعضی حاملگی ها رخ می دهد. التهاب با آزادسازی و افزایش سطح مارکرهای التهابی چون $TNF\alpha$ ، IL-6 و CRP همراه است. تا کنون بررسی های مختلفی در مورد آزمون های تشخیصی پره اکلامپسی صورت گرفته است ولی در حال حاضر هیچ تست غربالگری قابل اعتمادی وجود ندارد و تنها با مراقبت های دقیق بارداری می توان پره اکلامپسی را در مراحل اولیه تشخیص داد . از این رو شناسایی زودرس این بیماران و بررسی احتمال بیماری نوع شدید در زنان باردار حائز اهمیت است.

هدف:

هدف از انجام این مطالعه نیز یافتن ارتباط معنادار بین میزان hs-CRP سرم و شدت بیماری است تا زمینه‌ی شناسایی هرچه سریعتر بیماران مبتلا به پره اکلامپسی و انجام سریع تر اقدامات لازم درمانی برای بیماران فراهم شود.

مواد و روش کار: این مطالعه از نوع cross-sectional است که در طی ۴ ماه از اول آبان ۱۳۹۲ تا اسفند ماه ۱۳۹۲ و در زنان باردار انجام شد. جامعه مورد مطالعه شامل زنان بارداری بود که در سه ماه سوم بارداری خود بوده اند و به بیمارستان کوثر شهر قزوین مراجعه کرده بودند. خانم های باردار تحت مطالعه به سه گروه تقسیم شدند، گروه اول شامل ۵۰ خانم باردار سالم بود، گروه دوم شامل خانم های بارداری بود که با شک به پره اکلامپسی مراجعه کرده بودند و خود به دو دسته تقسیم شدند: خانم باردار با پره اکلامپسی خفیف که شامل ۴۵ نفر بودند و گروه سوم ۴۲ نفر خانم با پره اکلامپسی شدید. برای اندازه گیری فشار خون نیز از کاف با اندازه ی مناسب استفاده شد، فشار خون باید در وضعیت نشسته پس از حداقل ۱۰ دقیقه استراحت ثبت گردید. نمونه خون بعد از شش ساعت ناشتایی پس از بستری گرفته شد. با رضایت مادر بر روی نمونه خون گرفته شده علاوه بر انجام آزمایشات wBC, RBC, Hb, Hct, plt, PT, PTT, BUN, Creatinine, SGOT, SGPT, BS, U/A, اندازه گیری hs-CRP نیز انجام شد. اندازه گیری hs-CRP ایمونوتوربیدومتری با استفاده از کیت بیونیک با قدرت شناسایی حداقل 2 mg/l بود که طبق آن اعداد ≥ 6 نرمال بودند و < 6 غیر نرمال بودند، نتایج آزمایشات نیز ثبت گردید. در آنالیز داده ها نیز علاوه بر استفاده از آمار توصیفی برای ارائه ی اطلاعات کلی از آزمون های χ^2 و ANOVA و کروسکال والیس استفاده شد.

یافته ها: در این مطالعه میزان سطح سرمی Crp در گروههای مورد بررسی قرار گرفت که با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0$ بدست آمد که بیانگر وجود تفاوت معنی دار بین سه گروه است، یعنی سه گروه از نظر سطح سرمی Crp با هم تفاوت معنی دار داشتند به نحوی که میانگین آن در گروه کنترل ۲.۴ در پره اکلامپسی خفیف ۸.۷ و در پره اکلامپسی شدید ۳۲.۶ بود. همچنین در رابطه با سن مادران دیده شد که سن مادران در گروه غیر نرمال بیشتر است در رابطه با وزن مادران نیز دیده شد که افرادی که BMI آنها بالاتر از سطح نرمال می باشد (≥ 26) بیشتر از بقیه در معرض خطر پره اکلامپسی می باشند. در رابطه با مقایسه میانگین سن بارداری به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی نیز دیده شد که در پره اکلامپسی شدید سن بارداری پایین تر می باشد. در رابطه با مقایسه میانگین پلاکت به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی نیز دیده شد که میزان پلاکت در پره اکلامپسی شدید به طور معناداری نسبت به گروه کنترل پایین تر می باشد. میانگین فشار خون نیز در گروه کنترل ۱۱۰/۶۸ mmHg بود، در پره اکلامپسی خفیف ۱۴۰/۸۹ mmHg و در پره اکلامپسی شدید ۱۶۱/۱۰۲ mmHg بود. همچنین در رابطه با میزان AST و ALT دیده شد که در پره اکلامپسی شدید میزان آن به طور معناداری بالاتر می باشد. همچنین میزان پروتئوری نیز در پره اکلامپسی شدید ۲ و در خفیف ۳.۱۹ بود که اختلاف معناداری با هم داشتند.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به این مطالعه به نظر می رسد که می توان از میزان سطح سرمی hs- CRP به عنوان یک عامل پیش بینی کننده جهت شناسایی زودتر بیماران مبتلا به پره اکلامپسی استفاده کرد و این افراد هرچه زودتر از مزایای درمان زودرس بهره گیرند.

لغات کلیدی: پره اکلامپسی hs-CRP سرم

فهرست مطالب

چکیده..... ۶

فصل اول:

مقدمه ۱۱

بیان مسئله ۳۲

مروری بر متون و مقالات ۳۵

فصل دوم:

اهداف و فرضیات ۳۹

فصل سوم:

روش انجام کار ۴۳

جدول متغیرها..... ۴۶

ملاحظات اخلاقی و محدودیتها ۴۷

فصل چهارم:

یافته ها و نتایج ۴۹

فصل پنجم:

۶۹..... بحث و نتیجه گیری

فصل ششم:

۱۰۱..... نمودارها

۷۷..... نمودار شماره ۱ - میزان CRP سرمی در سه گروه تحت مطالعه

۷۷..... نمودار شماره ۲ - ارتباط سطح سرمی CRP با سن مادران

۷۸..... نمودار شماره ۳ - ارتباط سطح سرمی CRP با میزان پلاکت خون مادران

۷۸..... نمودار شماره ۴ - میزان فشار خون سیستولیک و سطح سرمی CRP

۷۹..... نمودار شماره ۵ - ارتباط فشار خون دیاستولیک و سطح سرمی CRP

۷۹..... نمودار شماره ۶ - ارتباط میان AST و سطح سرمی CRP

۸۰..... نمودار شماره ۷ - ارتباط میان ALT و سطح سرمی CRP

۸۰..... نمودار شماره ۸ - ارتباط میان پروتئینوری و سطح سرمی CRP

۸۱..... نمودار شماره ۹ - ارتباط میان Bun و سطح سرمی CRP

۸۱..... نمودار شماره ۱۰ - ارتباط میان Cr و سطح سرمی CRP

منابع ۸۲

چکیده انگلیسی ۹۱

فصل اول

۱. مقدمه

۲. بیان مسئله

۳. بررسی متون و مقالات

۱. مقدمه:

اختلالات همراه با فشار خون بالا در ۵٪ تا ۱۰٪ در تمام بارداری ها روی می دهند و همراه با خون ریزی و عفونت سه عامل کشنده محسوب می شوند و مسئول بخش عمده موارد مرگ و میر مادران به شمار می روند. مشخص شده که میزان شیوع پره اکلامپسی در دنیا حدودا بین ۴٪ تا ۵٪ کل بارداری ها می باشد (۱).

طبقه بندی فشار خون در بارداری :

به طور کلی میتوان گفت فشار خون بالا زمانی تشخیص داده می شود که فشار خون سیستولیک از ۱۴۰ mmHg و یا فشارخون دیاستولیک از ۹۰ mmHg بالاتر رود. در گذشته چنین بیان می شد که افزایش پیشرونده فشار خون از اواسط بارداری به بعد به میزان 30 mmHg برای فشار خون سیستولیک و یا ۱۵ mmHg برای فشار دیاستولیک می تواند معیار تشخیصی محسوب شود, حتی اگر مقادیر مطلق آن کمتر از ۱۴۰/۹۰ باشند. البته بر طبق تحقیقاتی که توسط Levine و همکاران در سال ۲۰۰۰ انجام شد این تعریف دیگر توصیه نمی شود. (۲)

اختلالات فشار خون بالا در طی بارداری را می توان به انواع زیر تقسیم کرد:

۱. فشار خون بالای بارداری:

در زنانی که فشار خون سیستولیک آنها اولین بار در بارداری به $\leq 140 \text{ mmHg}$ و یا

دیاستولی $\leq 90 \text{ mmHg}$ برسد ولی شواهد پروتئینوری ندارد و قبل از هفته ۱۲ بارداری

فشار خون به حالت طبیعی بر می گردد.

تشخیص قطعی این نوع فشار خون بعد از زایمان داده می شود.

۲. فشار خون بالای مزمن:

اگر فشار خون مادر قبل از بارداری $\leq 140/90 \text{ mm Hg}$ باشد و یا قبل از هفته ۲۰

بارداری تشخیص داده شود و نتوان آن را به بیماری تروفوبلاستیک بارداری نسبت داد

و یا فشار خونی که نخستین بار بعد از هفته ی ۲۰ بارداری تشخیص داده شود و تا ۱۲

هفته پس از زایمان هم پایدار بماند در این طبقه بندی قرار می گیرد.

۳. پره اکلامپسی:

فشار خون بالای $140/90 \text{ mm Hg}$ که پس از هفته ی ۲۰ بارداری ایجاد شود به همراه

پروتئینوری ≤ 300 میلی گرم در ۲۴ ساعت و یا پروتئینوری $\leq 1+$ در dipstick

۴. اکلامپسی:

اگر پره اکلامپسی همراه با تشنج باشد و نتوان آن را به علل دیگری ارتباط داد اکلامپسی تعریف می شود.

۵. پره اکلامپسی سوار شده بر روی فشار خون بالای مزمن:

هرگاه در خانمی با سابقه فشار خون بالا و بدون پروتئینوری که سن بارداری وی کمتر از ۲۰ هفته می باشد پروتئینوری ≤ 300 میلی گرم در ۲۴ ساعت دیده شود بیمار در این دسته قرار می گیرد، و یا اگر افزایش ناگهانی پروتئینوری، فشارخون یا شمارش پلاکتی زیر ۱۰۰۰۰۰ را در زنی مبتلا به فشار خون بالا به همراه پروتئینوری که سن بارداری وی کمتر از هفته ۲۰ می باشد داشته باشیم در این دسته قرار می گیرند.

شاخص های شدت پره اکلامپسی:

تقسیم بندی های مختلفی برای پره اکلامپسی وجود دارد، البته اغلب افراد از تقسیم بندی دو قسمتی Acou استفاده میکنند که پره اکلامپسی را به دو نوع خفیف و شدید تقسیم کرده است. در موارد دیگر پره اکلامپسی را به سه دسته ی خفیف، متوسط و شدید تقسیم میکنند (۳).

معیارهای پره اکلامپسی بر طبق تقسیم بندی دو قسمتی بدین گونه می باشد که:

در نوع خفیف :

۱. فشار خون سیستولی $\geq 160 \text{ mmHg}$ و فشار خون دیاستولی

$\geq 110 \text{ mmHg}$ می باشد.

۲. پروتئینوری $\geq +2$ می باشد.

۳. علائم پره اکلامپسی شدید مانند سردرد، اختلالات بینایی، درد در قسمت فوقانی شکم،

ادم ریوی، الیگوری (کاهش ادرار به کمتر از ۳۰ سی سی در ساعت) ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت به کمتر از ۱۰۰۰۰۰) و تشنج (اکلامپسی) وجود ندارد.

۴. سطح کراتینین، ترانس آمینازهای سرمی (AST, ALT) نرمال است

و در نوع شدید :

۱. فشار خون سیستولی $\geq 160 \text{ mmHg}$ و فشار خون دیاستولی $\geq 110 \text{ mmHg}$ می باشد.

۲. پروتئینوری $\geq +3$ می باشد.

۳. خانم باردار مبتلا به پری اکلامپسی شدید می تواند علائمی مانند سردرد، اختلالات -

بینایی، درد قفسه فوقانی شکم، ادم ریوی، الیگوری، ترومبوسیتوپنی و در صورت وقوع

اکلامپسی همراه با تشنج باشد.

۴. سطح کراتینین و ترانس آمینازهای سرمی بالا رفته است.

۵. و همپنین می تواند با محدودیت رشد جنین همراه باشد.

عوامل خطر ساز پره اکلامپسی

برطبق تحقیقات انجام شده توسط Lawlor در سال 2005, Palmer در سال 1999 و

Spencer و همکاران در سال 2009 دیده شده که پره اکلامپسی اغلب در زنان جوان و

نولی پار (بدون فرزندان) روی می دهد و همچنین بروز آن به میزان زیادی تحت تاثیر نژاد

نیز می باشد. (4)

سایر عوامل خطر ساز مربوط به پره اکلامپسی شامل چاقی, نژاد آفریقایی-آمریکایی, سن

بالای 35 سال در مادر و چندقلویی می باشد (بر طبق تحقیقات Conde-Agudelo

و Behizan در سال 2000 و Walker در سال 2000). (5)

به طوری که به عنوان مثال بر طبق تحقیقات Sibai و همکاران که در سال 1997 انجام

شده در زنانی که بارداری دو قلو دارند میزان بروز فشار خون بالای بارداری 13٪ می

باشد که این میزان در بارداری تک قلوئی 6٪ است.

همچنین بر طبق تحقیقات Bainbridge و همکاران که در سال 2005 انجام شد

مشخص شده که اگرچه کشیدن سیگار طی بارداری عواقب زیانباری به همراه دارد اما

می تواند موجب کاهش خطر بروز پره اکلامپسی طی بارداری شود. (6)

اکلامپسی

در صورتی که پره اکلامپسی همراه با تشنج باشد اکلامپسی تعریف می شود

اتیولوژی

تا کنون مکانیسم های مختلفی به عنوان علل پره اکلامپسی بیان شده است که میتوان به موارد زیر اشاره کرد :

۱. تهاجم تروفوبلاستی غیر طبیعی به عروق رحمی

در لانه گزینی طبیعی شریانچه های رحمی مارپیچی در اثر تهاجم تروفوبلاست های داخل عروقی دچار تغییر شکل وسیع می شوند و این سلول ها جایگزین پوشش آندوتلیالی و عضلانی شده و قطر عروق را افزایش می دهند. وریدها تنها به صورت سطحی مورد حمله قرار می گیرند. در پره اکلامپسی ممکن است که تهاجم تروفوبلاستی ناکامل روی دهد، در این حالت عروق دسیدوایی با تروفوبلاست های داخل عروقی پوشیده می شوند و شریان های میومتری عمقی تر پوشش آندوتلیالی و بافت عضلانی الاستیک خود را از دست نمی دهند و قطر خارجی متوسط آنها تنها در حد نصف عروق دیده شده در جفت های طبیعی باقی می ماند.

در تحقیقاتی که Madazli و همکاران در سال ۲۰۰۰ انجام دادند نشان دادند که میزان ناقص بودن تهاجم تروفوبلاستی به شریانچه های مارپیچی با شدت اختلالات فشار خون

بالا متناسب است. (۷)

تغییرات زودرس در پره اکلامپسی شامل آسیب اندوتلیال، ترشح ترکیبات پلازما به داخل دیوار عروق، تکثیر سلول های عضلانی - ایتیمایی و نکروز داخلی می باشد.

چربی ابتدا در سلول های عضلانی - ایتیمایی و سپس در ماکروفاژها تجمع می یابد،

این سلول های انباشته از چربی آتروز نام گرفته اند.

در تحقیقات انجام شده توسط Khong که در سال ۱۹۹۱ انجام شده است دیده شده که

عروق مبتلا به آتروز دچار اتساع آنوریسمی می گردند. (۸)

لذا احتمالا مجرای شریانچه های ماریچی که به طور غیر طبیعی باریک است موجب

اختلال در جریان خون بافتی می گردد، کاهش خونرسانی و شرایط هیپوکسیک در نهایت

منجر به آزادسازی دبری های جفتی می گردد که سبب بروز یک پاسخ التهابی سیستمیک

خواهند شد.

۲. عوامل ایمنولوژیک

عدم تطابق و تحمل ایمنولوژیکی بین بافت های مادری و پدري (جفتی) و جنینی از دیگر

علل مطرح شده است. از بین رفتن این تحمل و یا احتمالا تنظیم نادرست آن نظریه است

که جهت بروز پره اکلامپسی ذکر شده است.

در شرایطی که تشکیل آنتی بادی اتصالی به آنتی ژن های جفتی دچار اختلال شود، خطر

بروز پره اکلامپسی به میزان قابل توجهی بالا می رود. در این روند اولین بارداری دچار

خطر بالاتری است. تنظیم نادرست تحمل ایمنی می تواند افزایش خطر این عارضه را در زمان افزایش میزان آنتی ژن های پدري مثلا وجود دو مجموعه کروموزومی از سوی پدر توجیه نماید.

در زنانی که جنین مبتلا به تریزومی ۱۳ دارند میزان بروز پره اکلامپسی ۳۰ تا ۴۰٪ است و این زنان دارای مقادیر سرمی بالایی از عوامل ضد آنژیوتنیک می باشند. (Bdolah و همکاران - ۲۰۰۶) ژن عامل یکی از این موارد که SFLT-1 نام نیز بر روی کروموزوم ۱۳ قرار دارد. (۹)

همچنین طبق مطالعاتی که توسط Strickland و همکاران در سال ۱۹۸۶ بر روی بیش از ۲۹ هزار مورد بارداری انجام گرفت مشخص شد که میزان اختلالات با فشار خون بالا در زنانی که قبلا سقط داشته اند در مقایسه با زنانی که باردار نشده اند کاهش داشته است (۲۲٪ در مقابل ۲۵٪) (۱۰)

بر اساس مطالعات انجام شده توسط Mostello و همکاران که در سال ۲۰۰۲ انجام شده نشان داده شده که زنان مولتی پاری که توسط فرد جدیدی باردار می شوند در معرض خطر بالاتری برای پره اکلامپسی قرار دارند. (۱۱)

۳. فعال شدن سلول اندوتلیالی:

در پاسخ به عوامل جفتی آزاد شده در اثر تغییرات ایسکمیک و یا ه عامل دیگری آبشاری از وقایع آزاد می شود، لذا به نظر می رسد عوامل ضد آنژیوتنیک و متابولیک و سایر

واسطه التهابی موجب تحریک آسیب سلول های اندوتلیال می گردند.

طبق مطالعات انجام شده توسط Fass , در سال ۲۰۰۰ پیشنهاد شده که امکان دارد

اختلال سلول های اندوتلیالی ناشی از فعالیت بیش از حد لکوسیت ها در گردش خون

مادری باشد. (۱۲)

به طور انحصاری سیتو کاین هایی مثل $TNF-\alpha$ و اینترلوکین ها ممکن است در استرس

اکسیداتیو مربوط به پره اکلامپسی دخالت داشته باشد. این حالت با وجود انواع اکسیژن

واکنشی و رادیکال های آزاد مشخص می شود که سبب تشکیل پراکسید های لیپیدی با

گسترش خود به خودی می شود. این مواد در مقابل رادیکال های بسیار سمی تولید می

کنند که به سلول های اندوتلیال آسیب رسانده و تولید اکسید نیتریک را توسط آنها تغییر

می دهند و تعادل پروستا گلاندینی را بر هم می زنند.

سایر عوارض استرس اکسیداتیو شامل تولید ماکروفاژهای پرا از چربی است که در

آتروژنز مشاهده می شوند؛ فعال شدن انعقاد عروق کوچک به صورت ترومبوسیتوپنی

مشاهده می شود؛ و افزایش نفوذپذیری مویرگی که خود را با ادم و پروتئینوری نشان می دهد.

۴. عوامل تغذیه ای

مشاهدات در زمینه اثرات استرس اکسیداتیو بر پره اکلامپسی موجب افزایش توجه به

فوائد آنتی اکسیدان ها در پیشگیری از پره اکلامپسی شده است. آنتی اکسیدان ها شامل

خانواده ی نا همگونی از ترکیبات هستند که موجب جلوگیری از تولید بیش از حد رادیکال

های آزاد و آسیب ناشی از آنها می شود مانند ویتامین E (الفا توکوفرول) و ویتامین C (اسید آسکوربیک) و بتاکاروتن.

در بعضی از مطالعات مانند مطالعات انجام شده توسط John و همکاران در سال ۲۰۰۲ دیده شده که مصرف رژیم غذایی غنی از میوه و سبزیجاتی که فعالیت آنتی اکسیدانی دارند با کاهش فشار خون همراه بوده است. (۱۳). هرچند در برخی از کارآزمایی ها مصرف مکمل های حاوی ویتامین C و E هیچ اثر مفیدی نداشته اند.

۵. عوامل ژنتیک

پره اکلامپسی یک اختلال چند عاملی و چند ژنی محسوب می شود. به طوری که بر طبق مطالعاتی که توسط Lindheimer و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام شده دیده شده که خطر بروز پره اکلامپسی در زنانی که مادران آنها دچار پره اکلامپسی بوده اند ۲۰ تا ۴۰٪ بیشتر بوده است، و یا در زنانی که خواهران آنها دچار پره اکلامپسی بوده اند ۱۱ تا ۳۷٪ و در دوقلو ها ۲۲ تا ۴۷٪ بیشتر است. (۱۴)

به نظر می رسد که این استعداد ژنی ناشی از واکنش های متقابل بین صدها ژن به اثر رسیده (مادری و پدری) می باشد.

پاتوژنز

۱. وازواسپاسم

انقباض عروقی موجب افزایش مقاومت و لذا فشار خون بالا می گردد و در همین زمان آسیب سلول های اندوتلیال سبب نشت بینابینی محتویات خونی مانند پلاکت ها و فیبرینوژن خواهد گشت که در ساب اندوتلیال رسوب می کنند.

در صورت کاهش جریان خون به دلیل توزیع نامتناسب ایسکمی بافت های اطراف منجر به نکروز، خونریزی و سایر اختلالات التهابی می گردد که مشخصه این سندرم می باشند.

۲. فعال شدن سلول التهابی

در این جریان عوامل ناشناخته ای (احتمالا با منشا جفتی) به داخل گردش خون مادری ترشح شده و نهایتا منجر به فعال شدن و نارسایی اندوتلیال می شوند. سلول های اندوتلیال آسیب دیده یا فعال شده احتمال اکسید نیتریک کمتری تولید کرده و سوبستراهایی می سازند که انعقاد را تحریک نموده و حساسیت به عوامل منقبض کننده عروقی را بالا می برند.

همچنین در مطالعات انجام شده توسط Grundmann و همکاران در سال ۲۰۰۸ دیده شده که میزان سلول های اندوتلیالی در گردش نیز حدود ۴ برابر در خون محیطی زنان مبتلا به پره اکلامپسی نسبت به زنان با بارداری سالم بیشتر می باشد. (۱۵)

پاسخ های انقباضی

زنان باردار به طور طبیعی دچار مقاومت نسبت به وازوپرسورهای تزریقی مانند آنژیوتانسین □ □ می باشند اما در پره اکلامپسی واکنش پذیری عروق به نور اپی نفرین و آنژیوتانسین □ □ به نحوی آشکار افزایش می یابد. (۱۶)

پروستاگلاندین ها

به طور اختصاصی پاسخ انقباضی مهار شده که در بارداری طبیعی دیده می شود حداقل تا حدی ناشی از کاهش پاسخ گویی عروقی در اثر ساخت پروستاگلاندین ها در اندوتلیوم می باشد.

در مقایسه با بارداری طبیعی تولید پروستاگلندین اندوتلیالی در پره اکلامپسی کاهش می یابد و در همین زمان ترشح ترومبوکسان A₂ توسط پلاکت ها افزایش یافته که نتیجه نهایی این مسئله به نفع افزایش حساسیت به آنژیوتانسین □ □ تزریقی و لذا انقباض عروق می باشد.

اکسید نیتریک

این وازودیلاتور قدرتمند توسط سلول های اندوتلیال ساخته می شود و مهار ساخت این ماده سبب افزایش فشار شریانی متوسط و معکوس شدن مقاومت ناشی از بارداری نسبت به وازوپرسورها می گردد. اثرات تولید نیتریک اکسید در پره اکلامپسی مشخص نیست اما ظاهراً این سندرم با کاهش بیان نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی و در نتیجه افزایش

غیر فعال شدن اکسید نیتریک همراه است.

اندوتلین ها

اندوتلین ها از عوامل قدرتمند منقبض کننده عروقی هستند و اندوتلین-۱ (ET-1) ایزوفرم

عمده تولید شده توسط اندوتلیوم انسان محسوب می شوند و میزانش در زنان مبتلا به پره

اکلامپسی نسبت به بارداری با فشار طبیعی بیشتر می باشد.

همچنین دیده شده که در زنان مبتلا به پره اکلامپسی تحت درمان با سولفات منیزیم

میزان اندوتلین-۱ کاهش می یابد. (۱۷)

پروتئین های آنژیوتیک و ضد آنژیوتیک

دیده شده که بافت تروفوبلاستی در زنانی که بعد ها دچار پره اکلامپسی خواهند شد حداقل

دو نوع پپتید ضد آنژیوتیک را بیش از حد تولید می کنند مانند :

۱. تیروزین کیناز ۱

۲. اندوگلین

پاتوفیزیولوژی

۱. سیستم قلبی عروقی

اختلالات شدید در عملکرد قلبی-عروقی طبیعی در پره اکلامپسی یا اکلامپسی شایع می باشد. این اختلالات ناشی از فشار خون بالای بارداری بسته به تعداد عوامل مربوطه متفاوت است. این عوامل شامل شدت فشار خون بالا، وجود بیماری مزمن، وجود پره اکلامپسی می باشد.

به طور کلی زنان باردار طبیعی و مبتلا به پره اکلامپسی شدید هر دو دارای عملکرد طبیعی و یا افزایش یافته می باشند. اگرچه عملکرد قلبی در تملامی زنان بالا بوده اما فشارهای پر شدن به انفوزیون مایعات وریدی بستگی داشته اند. به طور اختصاصی می توان گفت هیدراته کردن شدید منجر به فعالیت بیشتر بطنی می شود و نهایتاً منجر به افزایش برون ده قلبی می شود.

اتفاق دیگری که در پره اکلامپسی رخ می دهد غلیظ شدن خون می باشد که ناشی از انقباض عروقی جنرالیزه است که پس از فعال سازی اندوتلیال و نشت پلازما به درون فضای بینابینی به دلیل افزایش نفوذ پذیری روی می دهد.

خون و انعقاد

از اختلالات خونی که در پره اکلامپسی دیده می شود می توان به ترومبوسیتوپنی اشاره کرد. ترومبوسیتوپنی آشکار (پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میکرو لیتر) در شکل شدید بیماری دیده می شود. در این شرایط در اغلب موارد انجام زایمان توصیه می شود.

همولیز

پره اکلامپسی شدید اغلب با شواهدی از همولیز نیز همراه است که خود با افزایش لاکتات دهیدروژناز سرمی مشخص می شود. همچنین در خون محیطی نیز می توان شواهدی مانند اسفروسیتوز و یا شیزوسیتوز دید.

مشخص شده که علاوه بر همولیز و ترومبوسیتوپنی افزایش ترانس آمینازهای کبدی در سرم نیز در پره اکلامپسی شدید دیده می شود که بیان گر نکروز هپاتوسلولر می باشد و این روند وقایع سندرم HELLP نامیده شده است. (۱۸)

همچنین تغییرات پنهانی مربوط به انعقاد داخل عروقی نیز معمولا در پره اکلامپسی به ویژه اکلامپسی دیده می شوند مانند محصولات تجزیه فیبرینی و کاهش پروتئین های تنظیمی (آنتی ترومبین □□□) و پروتئین های S و C اگرچه که این اختلالات عموما خفیف هستند.

مغز

سردرد و علائم بینایی در پره اکلامپسی شدید شایع می باشد و بروز تشنج نشانگر اکلامپسی می باشد. تشنج ناشی از آزاد سازی وسیع نوروترانسمیتر های تحریکی (به ویژه گلوتامات)، دپلاریزه شدن گسترده نورو ن های شبکه ای و فعال شدن پتانسیل های عملکردی می باشند.

از نظر خون رسانی نیز افزایش خون رسانی مغزی به دلیل فعال شدن اندوتلیال سبب رانده شدن مایعات مویرگی به درون فضای بینابینی می شود و در نتیجه ادم اطراف عروقی ایجاد شده و اکلامپسی روی می دهد.

تظاهرات بالینی

سندرم پره اکلامپسی دارای تظاهرات عصبی مختلفی می باشد که می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. سردرد

دیده شده بین ۵۰ تا ۷۵٪ موارد بیماران قبل از اکلامپسی دچار سردرد می شوند (۱۹)

۲. تشنج

اگر پره اکلامپسی همراه با تشنج باشد اکلامپسی نامیده می شود.

۳. ادم اندام ها

۴. ادم مغزی

ادم مغزی ژنرالیزه در موارد نادری دیده می شود که معمولاً به صورت تغییر وضعیت هوشیاری از تاری دید، لتارژی و کنفوزیون گرفته تا کما خود را نشان می دهد.

۵. تغییرات بینایی

این تغییرات شامل تاری دید، دوبینی و یا اسکوتوما می باشد که اغلب با درمان با سولفات منیزیم و یا کاهش فشار خون تخفیف می یابد.

پیش بینی

جهت پیش بینی بروز این عارضه اندازه گیری انواع شاخص های زیستی، بیوشیمیایی و بیوفیزیکی دخیل در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی در اوایل بارداری و یا طی آن توصیه شده است اما در حال حاضر هیچ تست غربالگری معتبر در دسترس و مقرون به صرفه ای به این منظور وجود ندارد.

از تست های عنوان شده می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. انفوزیون آنژیوتانسین □ □

۲. سنجش فشارخون شریانی متوسط در سه ماهه سوم

۳. سرعت سنجی داپلر در شریان رحمی

۴. اندازه گیری کلسیم ادراری و میکروآلبومینوری

۴. شمارش و فعل سازی پلاکت ها، فیبرونکتین، مولکول های چسبندگی اندوتلیال

، پروستاگلاندین ها ، لیپیدها و عوامل آنژیوژنیک

۵. شاخص های ژنتیکی ، DNA آزاد جنینی

پیش گیری:

تدابیر مختلفی تا کنون جهت پیش گیری مورد بررسی قرار گرفته اند که می توان به رژیم

کم نمک ، تجویز مکمل کلسیم ، تجویز مکمل روغن ماهی ، آنتی اکسیدان ها و داروهای

فشار خون اشاره کرد که هیچ یک از این روش ها از لحاظ بالینی کارایی نداشته اند.

در مورد استفاده از داروهای ضد ترومبوز دیده شده که دوزهای خوراکی آسپرین به

میزان روزانه ۵۰ تا ۱۵۰ میلی گرم به نحوی موثر مانع از بیوستنز ترومبوکسان A_2

پلاکتی می شود و کمترین اثر را روی تولید پروستاگلندین عروقی دارد و بر اساس

مطالعات انجام شده توسط Sibai و همکاران تجویز آسپرین با دوز پایین جهت پیش

گیری از پره اکلامپسی توصیه شده است. (۲۰)

در تحقیقات انجام شده توسط Askie و همکاران در سال ۲۰۰۷ دیده شد که در زنانی که

داروهای ضد پلاکتی دریافت می کردند ، خطر نسبی بروز پره اکلامپسی ، پره اکلامپسی

سوار شده روی فشار خون مزمن و هرگونه بارداری با عواقب نامطلوب به میزان ۱۰٪

کاهش یافت. (۲۱)

درمان

اهداف پایه در درمان هر بارداری دچار پره اکلامپسی شامل موارد زیر هستند:

۱. ختم بارداری با کمترین آسیب ممکن به مادر و جنین

۲. به دنیا آوردن کودکانی که بعدها زنده بمانند

۳. بازگرداندن کامل سلامتی به مادر

به طور کلی ختم بارداری تنها درمان پره اکلامپسی محسوب می شود و معمولاً درمان

های ضد فشار خون بعد از زایمان آغاز می شود.

به عنوان مثال در پره اکلامپسی متوسط تا شدید که با بستری در بیمارستان بهبود نمی

یابند بهتر است برای سلامتی مادر و جنین زایمان انجام شود که زایمان مطلوب زایمان

واژینال می باشد در غیر این صورت زایمان سزارین باید انجام شود.

در رابطه با خطرات و فواید به تاخیر انداختن زایمان تا به حال داده هایی به نفع مفید

بودن درمان انتظاری برای مادر به دست نیامده اند. در حقیقت آشکار است که به تاخیر

انداختن وضع حمل در زنان مبتلا به پره اکلامپسی شدید ممکن است عواقب مادری جدی

را در برداشته است مانند کننده شدن جفت ، ادم ریوی ، خون ریزی مغزی - عروقی و

مرگ مادر وجود دارد.

پره اکلامپسی تقریباً در تمامی موارد بیش از شروع اکلامپسی وجود دارد. اکلامپسی در

سه ماهه آخر بیش از همه شایع است و با نزدیک شدن به زمان ترم شیوع آن افزایش پیدا

می کند.

مشخص شده که درمان اکلامپسی با سولفات منیزیم بسیار موثر است تا درمان با رژیم

های دیگر و در حال حاضر درمان شامل موارد زیر می شود:

۱. کنترل تشنج با یک دوز وریدی از سولفات منیزیم و سپس انفوزیون مداوم آن

۲. تجویز متناوب یک داروی ضد فشار خون برای کاهش فشار خون در صورت بالا بودن خطر ساز آن

۳. اجتناب از دیورتیک ها

۴. محدود سازی مایعات وریدی مگر اینکه مایع قابل توجهی از دست رفته باشد

۵. به دنیا آوردن جنین جهت درمان قطعی

تجویز سولفات منیزیم برای کنترل تشنج ها

سولفات منیزیم داروی موثری برای کنترل تشنج ها می باشد که مانع از سرکوب سیستم

عصبی مرکزی در مادر یا جنین می شود. این دارو را می توان به صورت انفوزیون

مداوم وریدی و یا تزریق متناوب عضلانی تجویز نمود.

نحوه ی تجویز دارو:

الف. انفوزیون مداوم وریدی:

۴.۱ تا ۶ گرم دوز اولیه سولفات منیزیم را در ۱۰۰ سی سی مایع وریدی طی ۱۵ تا ۲۰

دقیقه تجویز کرد.

۲. انفوزیون نگهدارنده را با ۲ گرم در ساعت در ۱۰۰ سی سی مایع

۳. بررسی از لحاظ مسمومیت با منیزیم (ارزیابی دوره ای رفلکس های تاندونی عمقی

و سنجیدن میزان منیزیم سرم در فواصل ۶-۴ ساعته و تنظیم میزان منیزیم سرمی در حد ۴

تا ۷ mEq/L, اگر کراتینین سرمی $\leq 1 \text{ mg/dL}$ باشد میزان منیزیم سرم اندازه گیری

شود.)

۴. ۲-۴ ساعت پس از زایمان, سولفات منیزیم قطع شود.

ب. تزریقات متناوب عضلانی:

۱. ۴ گرم سولفات منیزیم به صورت یک محلول وریدی ۲۰ درصدی با سرعت کمتر از

یک گرم در دقیقه تجویز شود.

۲. بلافاصله پس از آن از ۱۰ گرم محلول سولفات منیزیم ۵۰٪, نیمی از آن (۵ گرم)

به طور عمقی در ربع فوقانی خارجی هر دو طرف باسن به کمک یک سوزن دراز ۳

اینچی شماره ۲۰ تزریق شود. (اگر تشنج ها پس از ۱۵ دقیقه پایدار بماند, ۲ گرم دیگر از

محلول ۲۰٪ را به طور وریدی با سرعتی کمتر از یک گرم در دقیقه می توان تزریق

کرد. اگر جثه بیمار بزرگ باشد می توان این مقدار را تا ۴ گرم افزایش داد.

۳. پس از آن هر ۴ ساعت ۵ گرم از محلول ۵۰٪ را به طور عمیق در ربع خارجی

فوقانی دو طرف باسن تزریق کرد, ولی پیش از آن بایستی اطمینان یافت که:

رفلکس پاتلار وجود دارد، تنفس دچار سرکوب نشده است و برون ده ادراری ظرف ۴ ساعت گذشته از ۱۰۰ سی سی بیشتر بوده است.

۴. سولفات منیزیم را ۲۴ ساعت پس از زایمان قطع کرد.

تشنج های اکلامپسی در اثر رسیدن منیزیم پلاسما به 4 mEq/dL یا $4.8 - 8.4 \text{ mg/dl}$ متوقف می شوند.

زمانی که سطح پلاسمایی منیزیم به 10 mEq/L (حدود 12 mg/dL) می رسد ،

رفلکس های پاتلار از بین می روند ،این علامت به عنوان هشدار از بروز

مسمومیت با منیزیم محسوب می شود. زمانی که از 10 mEq/L بالاتر می رود

تنفس ضعیف تر شده و در میزان 12 mEq/L یا بالاتر برسد فلج تنفسی و ایست

تنفسی روی می دهد، در این شرایط درمان با یک گرم گلوکونات کلسیم و یا کلرید

کلسیم به طور وریدی می باشد. همزمان با عدم ادامه انفوزیون منیزیم مهمولا سبب

بازگشت سرکوب خفیف تا متوسط تنفسی می شود.

به طور خلاصه درمان با سولفات منیزیم با کاهش قابل توجه بروز تشنج های

راجع در مقایسه با سایر درمان ها می شود.

فشار خون بالای خطرناک (فشار سیستولی بالاتر از 160 mmHg) ممکن است

سبب خون ریزی مغزی-عروقی و انسفالوپاتی ناشی از فشار خون بالا شود و

بروز تشنج های اکلامپسی را در زنان مبتلا به پره اکلامپسی تحریک کند ،

داروهای متعددی برای کاهش سریع فشار خونی که به طور خطرناک افزایش یافته است، در زنان مبتلا به اختلالات فشار خون بالای بارداری در دسترس هستند.

سه دارویی که بیش از سایرین در آمریکای شمالی و اروپا مصرف می شوند و شامل هیدرالازین، لابتالول و نیفدیپین می باشند.

غلظت شدن خون و یا عدم وقوع هیپرولمی طبیعی ناشد از بارداری یکی از موارد قابل پیش بینی در پره اکلامپسی-اکلامپسی محسوب می شود، زنانی که فاقد هیپرولمی طبیعی ناشی از بارداری هستند، تحمل بسیار کمتری به خون ریزی، حتی خون ریزی طبیعی زایمان، نسبت به زنان باردار با فشار خون طبیعی دارند.

به همین دلیل در صورت وقوع الیگوری پس از زایمان بایستی هماتوکریت به طور مکرر ارزیابی شود تا از دست دادن بیش از حد خون مشخص شود. در صورتی که این حالت شناسایی شد باید خونریزی را به نحوی مناسب با انتقال دقیق خون درمان کرد.

عوارض درازمدت پره اکلامپسی

زنانی که دچار فشار خون بالا که طی بارداری شناسایی شده اند بایستی طی نخستین ماه های پس از زایمان ارزیابی شوند زیرا مشخص شده که خطر بروز عوارض قلبی-عروقی در دراز مدت به طور قابل توجهی در زنان مبتلا به پره اکلامپسی افزایش می یابد و این زنان در معرض بیماری های ایسکمیک قلبی و سکته های مغزی هستند.

همچنین بر طبق مطالعات انجام شده توسط Vikse و همکاران در سال ۲۰۰۸ مشخص شده که پره اکلامپسی با افزایش ۴ برابری خطر نارسایی کلیه همراه می باشد. (۲۲)

از عوارض دیگر نیز می توان به عوارض عصبی اشاره کرد که مشخص شده زنانی که قبلاً دچار اکلامپسی بوده اند دچار نقایص ادراکی عینی هستند.

۲. بیان مسئله

پره اکلامپسی یکی از شایع ترین عوارض طبی در بارداری و از علل اصلی مرگ و میر در دوره ی پره ناتال می باشد. سالانه حدود ۵۰۰۰۰ زن باردار در سراسر دنیا به علت پر فشاری خون می میرند و نزدیک به همین تعداد نیز در اثر عواض پره اکلامپسی از جمله خون ریزی مغزی و نارسایی کلیه و سکته مغزی و عوارض قلبی عروقی جان خود را از دست می دهند. از سوی دیگر تعداد بیمارانی که دچار عوارض جدی می شوند، بسیار بیشتر است (۲۳). میزان شیوع پره اکلامپسی در دنیا بین ۴٪ تا ۵٪ گزارش شده است (۲۴). در ایران نیز میزان شیوع پره اکلامپسی بر طبق مطالعات پراکنده ای که صورت گرفته است حدوداً ۶.۵٪ می باشد. (۲۵ و ۲۶ و ۲۷)

پره اکلامپسی با افزایش فشار خون و دفع پروتئین در ادرار بعد از هفته ی ۲۰ بارداری مشخص می شود و وقتی که پره اکلامپسی همراه با تشنج باشد اکلامپسی نامیده می شود. (۲۸) اتیولوژی اصلی این بیماری ناشناخته است. از لحاظ شدت می توان بیماری را از خفیف تا شدید طبقه بندی نمود. پاتوژنز بیماری براساس شکل گیری یک پاسخ التهابی در دوره بارداری است ، که در بعضی حاملگی ها رخ می دهد. (۲۹)

التهاب با آزادسازی و افزایش سطح مارکرهای التهابی چون $TNF\alpha$ ، IL-6 و CRP همراه است. آسیب سلول های آندوتلیال مهمترین آغاز کننده است و با افزایش شدت بیماری، تشدید می گردد. (۳۰، ۳۱)

تا کنون بررسی های مختلفی در مورد آزمون های تشخیصی پره اکلامپسی صورت گرفته است ولی در حال حاضر هیچ تست غربالگری قابل اعتمادی وجود ندارد و تنها با مراقبت های دقیق بارداری می توان پره اکلامپسی را در مراحل اولیه تشخیص داد .

از این رو شناسایی زودرس این بیماران و بررسی احتمال بیماری نوع شدید در زنان باردار حائز اهمیت است. لذا تعیین یک تست مناسب تشخیصی که ارزان و قابل استفاده برای تمام زنان حامله باشد، لازم می باشد.(۳۲) مطالعات قبلی بیانگر افزایش مارکر های التهابی سیستمیک از جمله CRP در پره اکلامپسی می باشد (۳۳).

اولین بار CRP در سال ۱۹۳۰ به عنوان یک مارکر و نشانگر التهابی، در سرم بیماران با التهاب حاد کشف شد(۳۴).

CRP از واکنش گره های فاز حاد می باشد که توسط کبد و تحت کنترل سیتوکین های پیش التهابی متعدد و به ویژه اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-a) تولید می شود و غلظت آن در گردش خون می تواند در عرض ۶ ساعت و به طور دراماتیک تا ۱۰۰۰ برابر در پاسخ به اغلب موارد آسیب بافتی، عفونت و التهاب افزایش پیدا کند.

واکنش گر های فاز حاد، پروتئین هایی هستند که سطح سرمی آنها در پاسخ به فرآیند های التهابی یا هر گونه استرس افزایش می یابند. این مارکر توسط هیپاتوسیت ها در پاسخ به آسیب بافتی شدید، عفونت میکروبی، بیماری های اتوایمیون سیستمیک، تومورهای بدخیم و ... ساخته می شود.

افزایش سطح سرمی CRP، یکی از اساسی ترین و سریع ترین پاسخ ها به آسیب بافتی است و بیش از ۷۰ سال است که برای تشخیص و ارزیابی عفونت حاد و التهاب به کار می رود. این مارکر در مایع آمنیوتیک و ادرار جنین قابل اندازه گیری است. افزایش میزان CRP

مایع آمنیوتیک با افزایش خطر زایمان زودرس، کوریوآمنیوتیت و پره اکلامپسی ارتباط دارد. (۳۵)

شناسایی بیشتر عوامل پیش بینی کننده پره اکلامپسی و شدت بیماری می تواند در کاهش میزان مرگ و میر و عوارض ناشی از آن در مادر و جنین نقش به سزایی داشته باشد.

پره اکلامپسی بر اساس معیارهای (American Collge of Obstetricians and Gynecologists) به ۲ دسته ی خفیف و شدید تقسیم می گردد

در نوع خفیف آن فشار خون سیستولیک بیشتر از 140mmHg و کمتر از 160mmHg و یا فشار خون دیاستولیک بیشتر از 90 mmHg و کمتر از 110 mmHg می باشد که عموماً در دو نوبت با فاصله ی حداقل ۶ ساعت و به همراه پروتئین اوری 300Mg در جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته یا ۱+ و بیشتر در دو نمونه ی تصادفی dipstick و با فاصله ی کمتر از ۶ ساعت و کمتر از یک هفته و بیمار علائم دیگری ندارد.

در نوع شدید آن فشار خون سیستولیک بزرگتر مساوی 160mmhg و یا فشار خون دیاستولیک بزرگتر مساوی 110 mmhg می باشد به همراه پروتئین اوری بزرگتر مساوی 5gr در ادرار ۲۴ ساعته و یا 3+ و بیشتر در دو نمونه ی اتفاقی ادرار با فاصله ی حداقل ۶ ساعت به همراه علائمی مانند سردرد، درد بالای شکم و اختلالات بینایی مثل تاری دید، الیگوری (میزان ادرار کمتر از ۳۰ سی سی در ساعت)، ترومبوسایتوپنی پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰، سطح کراتینین افزایش یافته (بالای ۱.۲)، ادم ریه (۳۶)

از آن جا که پره اکلامپسی یکی از شایعترین عوارض طبی در بارداری است و علیرغم درمانهای گسترده سالانه باعث مرگ و میر تعداد زیادی در زنان باردار می شود، تعیین یک عامل پیشگویی کننده جهت کنترل این عارضه بسیار حیاتی است. در نتیجه در این مطالعه با در نظر گرفتن این واقعیت که عوامل ایمنولوژیک و التهابی یکی از اتیولوژیهای اصلی این

بیماری می باشد و CRP یکی از واکنش گرهای فاز حاد در سرم انسان است، بر آن شدیم که ارتباط بین سطح CRP سرم و شدت پره اکلامپسی را بررسی کرده و در صورت یافتن ارتباط معنادار این مارکر آزمایشگاهی را به عنوان یک عامل پیشگویی کننده مطرح کنیم.

۳. بررسی متون

تا کنون مطالعات مختلفی در زمینه ی ارتباط CRP و پره اکلامپسی انجام شده که در ادامه به چند مورد اشاره می شود:

مطالعاتی توسط بیتا محمدی و همکاران با عنوان بررسی ارتباط بین سطح سرمی نیمه ی اول بارداری با وقوع پره اکلامپسی به روش کوهورت آینده نگر در سال ۸۸ در ایران و شهر تهران انجام شد که در این مطالعه سطح سرمی CRP ۴۰۰ خانم باردار زیر ۲۰ هفته اندازه گیری شد و تا زمان زایمان مادران پیگیری شدند. پره اکلامپسی خفیف و شدید طبق کالج آمریکایی متخصصین زنان و زایمان تعریف شدند. با توجه به این مطالعات مشخص شد مارکر التهابی CRP می تواند در شناسایی مادران در معرض خطر پره اکلامپسی و کاهش عوارض آن کمک کننده باشد، البته انجام مطالعات بیشتر توصیه شده است (۳۷)

مطالعه دیگری توسط ایت الهی و همکاران با عنوان سطح سرمی در حاملگی های نرمال و حاملگی با پره اکلامپسی در سال ۲۰۰۷ در ایران و در شهر مشهد انجام شد، در این مطالعه که به صورت cross-sectional بین ۴۰ خانم باردار سالم و ۳۷ خانم باردار با پره اکلامپسی خفیف و ۳۸ خانم با پره اکلامپسی شدید انجام شد مشخص شد که سطح سرمی در پره اکلامپسی شدید نسبت به پره اکلامپسی خفیف بالا تر می باشد و در نوع

خفیف نیز در مقایسه با بارداری سالم بالاتر است. (۳۸)۹
در سال ۲۰۰۶-۲۰۰۷ نیز مطالعاتی توسط فاطمه میرزایی و همکاران تحت عنوان
ارتباط سطح سرمی CRP با شدت پره اکلامپسی بین ۴۳ خانم باردار سالم، ۴۳ خانم
باردار با پره اکلامپسی خفیف و ۴۳ خانم با پره اکلامپسی شدید انجام شد در شهر کرمان-
ایران به روش cross-sectionioctional انجام شد، مشخص شد که سطح سرمی CRP در
پره اکلامپسی نسبت به بارداری سالم بالاتر می باشد. (۳۹)

در سال ۲۰۱۰ مطالعات دیگری توسط ناندا و همکاران با عنوان CRP به عنوان یک
فاکتور پیش بینی کننده پره اکلامپسی انجام شد که نتایج آن در

International Journal of Biological & Medical Research به چاپ

رسید. این مطالعه بین ۳۰ خانم باردار سالم و ۴۰ خانم باردار با فشار خون بالا انجام شد
که مشخص شد که میزان CRP سرم در گروه بیمار به طور واضحی نسبت به گروه
کنترل بالا تر می باشد. (۴۰)

در مطالعات دیگری که توسط ماکرینا و همکاران با عنوان سطح CRP در خانم های
باردار با پره اکلامپسی در حال پیشرفت در سال ۲۰۰۲ در کشور دانمارک به روش
cross-sectionioctional بین ۴۵ خانم باردار سالم با داپلر شریانی نرمال و سن بارداری
۲۵-۲۳ و ۴۵ خانم باردار با پره اکلامپسی در حال پیشرفت انجام شد مشخص شد که
میزان CRP در پره اکلامپسی قبل از شروع علائم کلینیکی در مقایسه با بارداری سالم
تفاوت معناداری ندارد. (۴۱)

در مطالعات دیگری که توسط بهبودی و همکاران در سال ۲۰۰۹-۲۰۰۸ با عنوان
ارتباط سطح سرمی با شدت پره اکلامپسی و وزن تولد نوزادان در کشور ایران بین
۷۷۸ خانم باردار با سن بارداری ۲۰-۱۴ هفته انجام شد و تا زمان زایمان پی گیری شدند

از بین این افراد ۶۳ نفر دچار پره اکلامپسی شدند (۳۰ نفر نوع خفیف و ۳۳ نفر نوع شدید)، دیده شد که میزان CRP سرمی در خانم های باردار با پره اکلامپسی در مقایسه با بارداری سالم به طور معناداری بالاتر می باشد. (۴۲)

در مطالعات دیگری که توسط مشهدی و همکاران با عنوان ارتباط اسید اوریک و CRP با شدت پره اکلامپسی در شهر اراک و در کشور ایران در سال ۲۰۰۶-۲۰۰۷ بین ۲۳ خانم با بارداری سالم و ۲۳ نفر با پره اکلامپسی خفیف انجام شد دیده شد که میزان CRP سرمی در پره اکلامپسی در مقایسه با بارداری سالم بالا تر می باشد و شاید بتوان از آن به عنوان عامل پیش بینی کننده شدت پره اکلامپسی استفاده کرد. (۴۳)

همچنین در مطالعات دیگری که توسط svetlana و همکاران با عنوان فیبرونکتین و CRP در بارداری با فشار خون بالا در کشور صربستان و مونته نگرو بین ۳۷ نفر با بارداری سالم و ۳۰ خانم باردار با پره اکلامپسی و با سن بارداری ۲۴ تا ۳۶ هفته انجام شده و نتایج آن در سال ۲۰۰۳ به چاپ رسیده است مشخص شد که سطح سرمی CRP و فیبرونکتین به طور معناداری در خانم های باردار با پره اکلامپسی بالاتر می باشد. (۴۴)

در مطالعات دیگری که توسط Tapan Kumar Ghosh و همکاران با عنوان

میزان سطح سرمی crp در خانم های باردار با پره اکلامپسی بین ۵۰ نفر خانم

سالم و ۵۰ نفر خانم باردار با پره اکلامپسی و ۵۰ نفر باردار سالم در سال ۲۰۰۷

در کشور بنگلادش انجام شد دیده شد که سطح سرمی CRP با پره اکلامپسی

ارتباط دارد و به طور معنا داری در پره اکلامپسی میزان سرمی CRP بالا می

رود. (۴۵)

فصل دوم:

اهداف و فرضیات

:(OBJECTIVE & HYPOTHESIS)

الف-هدف اصلی طرح (General Objective):

تعیین ارتباط بین سطح hs-CRP سرم و شدت پره اکلامپسی

ب-اهداف فرعی (Specific Objectives):

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب سن مادر

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب BMI

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب تعداد زایمان

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب تعداد حاملگی زن باردار

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب تعداد سقط

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب تعداد فرزندان مرده

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب سن حاملگی فعلی

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب میزان هموگلوبین هماتوکریت و پلاکت

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب فشار خون

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب علائم بالینی (سردرد تاری دید درد شکم)

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب آزمایشات انعقادی (PT PTT)

تعیین سطح سرمی crp و شدت پره اکلامپسی بر حسب آزمایشات بیوشیمی)

(BUN CR Ast Alt)

تعیین سطح سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی بر حسب پروتئین اوری

ج-اهداف کاربردی (*Applied Objectives*)

در صورتیکه بین سطح سرمی hs-CRP و شدت پره اکلامپسی ارتباطی مشاهده شود می توان با انجام آزمایشی ساده و ارزان بیماران در معرض خطر را شناسایی و اقدامات لازم را انجام داد.

د-فرضیه ها (*Hypothesis*) یا سؤال های پژوهش:

بین سن مادر و شیوع پره اکلامپسی ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین BMI و شیوع پره اکلامپسی ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین تعداد زایمان زن باردار و شیوع پره اکلامپسی ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین تعداد حاملگی های زن باردار و شیوع پره اکلامپسی ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین تعداد سقط زن باردار و شیوع پره اکلامپسی ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین تعداد فرزندان مرده ی زن باردار و شیوع پره اکلامپسی ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین سن حاملگی فعلی زن باردار و شیوع پره اکلامپسی ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین میزان هموگلوبین همتوکریت و پلاکت و شیوع پره اکلامپسی رابطه ی کمی وجود

دارد.

بین علائم بالینی مادر(سر درد تاری دید درد شکم) و شیوع پره اکلامپسی رابطه ی

مستقیم وجود دارد.

بین اختلالات در آزمایشات انعقادی مادر (PT PTT) و شیوع پره اکلامپسی رابطه ی

مستقیم وجود دارد .

بین اختلال در آزمایشات بیوشیمی مادر (BUN Cr Ast Alt) و شیوع پره اکلامپسی

ارتباط وجود دارد.

بین میزان پروتئین اوری و شیوع پره اکلامپسی ارتباط وجود دارد.

بین سن مادر و سطح سرمی CRP ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین BMI و سطح سرمی CRP ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین تعداد زایمان زن باردار و سطح سرمی CRP ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین تعداد حاملگی های زن باردار و سطح سرمی CRP ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین تعداد سقط زن باردار و سطح سرمی CRP ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین تعداد فرزندان مرده ی زن باردار و سطح سرمی CRP ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین میزان پروتئین اوری و سطح سرمی CRP ارتباط وجود دارد.

بین سن حاملگی فعلی زن باردار و سطح سرمی CRP ارتباط مستقیم وجود دارد.

بین میزان هموگلوبین هماتوکریت و پلاکت و سطح سرمی CRP رابطه ی کمی وجود

دارد.

بین علائم بالینی مادر (سردرد تاری دید درد شکم) و سطح سرمی CRP ارتباط مستقیم

وجود دارد.

بین اختلالات در آزمایشات انعقادی مادر (PT PTT) و سطح سرمی CRP ارتباط

وجود دارد.

بین اختلال در آزمایشات بیوشیمی مادر (BUN Cr Ast Alt) و سطح سرمی CRP

ارتباط اوجود دارد.

فصل سوم:

روش کار

این مطالعه از نوع cross-sectional است که در طی ۴ ماه از اول آبان ۹۲ تا اسفند ماه

۱۳۹۲ و در زنان باردار انجام شد. جامعه مورد مطالعه شامل زنان بارداری که در سه

ماه سوم بارداری خود بوده اند و به بیمارستان کوثر شهر قزوین مراجعه کرده بودند .

خانم های باردار تحت مطالعه به سه گروه تقسیم شدند, گروه اول شامل ۵۰ خانم باردار

سالم بود, گروه دوم شامل خانم های بارداری بود که با شک به پره اکلامپسی مراجعه کرده

بودند و خود به دو دسته تقسیم شدند : خانم باردار با پره اکلامپسی خفیف که شامل ۴۵ نفر

بودند و گروه سوم ۴۲ نفر خانم با پره اکلامپسی شدید .

سن بارداری تمامی گروه ها بین ۲۸ تا ۴۰ هفته بود. بیماران با سابقه دیابت، بیماری کلیوی،

سابقه ی پرفشاری خون از قبل بارداری، لوپوس (SLE) و سایر بیماری های روماتولوژی،

بیماری های غددی (تیروئید و آدرنال)، عفونت های سیستمیک، بیماری های قلبی عروقی،

بارداری های بیش از تک قل، شروع درد های زایمانی، پاره شدن پردهای جنینی پیش از

موعد و علائم بالینی مبنی بر کوریوآمنیونیت از مطالعه کنار گذاشته شد ند.

تشخیص براساس معیارهای ذیل تعیین می گرد:

(American College of Obstetricians and gynecologists)

برای اندازه گیری فشار خون نیز از کاف با اندازه ی مناسب استفاده شد, (طول ۱.۵ برابر دور

بازو و یا کافی که bladder آن حداقل ۸۰٪ دور بازو را بگیرد). فشار خون باید در وضعیت

نشسته پس از حداقل ۱۰ دقیقه استراحت ثبت گردید. در بیماران بستری فشار خون در

وضعیت خوابیده به پهلوی چپ اندلزه گیری گردید.

بیماران از ۳۰ دقیقه قبل مصرف تنباکو یا کافئین نداشته اند. در پره اکلامپسی خفیف بیماران فشارخون سیستولیک بیشتر از 140 mm Hg و یا دیاستولیک بیشتر از mm Hg ۹۰ داشته اند. و همچنین پروتئین اوری بیشتر از 300 mg/24h یا نوار پروتئینی بیشتر از 1+ در دو نمونه ادرار میانی که در فواصل ۶ ساعته گرفته شده بود داشته اند.

در نوع شدید پره اکلامپسی بیماران فشار خون دیاستولیک حداقل 110mmHg، و یا سیستولیک بیشتر مساوی mm Hg ۱۶۰ داشتند.

پروتئین اوری این بیماران بیشتر از 5 g/24h یا نوار پروتئینی مساوی یا بیشتر از 3+ در دو نمونه ادرار میانی که در فواصل ۶ ساعته گرفته شده داشته اند.

همچنین در گروه پره اکلامپسی شدید وجود علائمی چون سردرد، تاری دید، درد اپیگاستر، الیگوری (میزان ادرار کمتر از ۳۰ سی سی در ساعت) در صورت وجود ثبت گردید.

میزان سطح کراتینین سرم (Cr)، سطح ترانس آمیناز های سرم (SGOT, SGPT) و میزان پلاکت خون (plt) (اطلاعات مربوط به سن مادر، بیماری های مادر، قد، وزن، مراقبت های دوره بارداری، وضعیت حاملگی های قبلی (تعداد فرزندان، سقط، فرزندان مرده) از پرونده استخراج شد. و ثبت گردید.

نمونه خون بعد از شش ساعت ناشتایی پس از بستری گرفته شد. با رضایت مادر بر روی نمونه خون گرفته شده، علاوه بر آزمایشات

CBC, diff, PT, PTT, BUN, Creatinine, SGOT, SGPT, BS, U/A, سطح hs-CRP نیز اندازه گیری شد.

اندازه گیری hs-CRP ایمونوتوریدومتری با استفاده از کیت بیونیک با قدرت شناسایی حداقل 2 mg/l بود که طبق آن اعداد کوچکتر و یا مساوی ۶ نرمال بودند و اعداد بزرگتر از ۶ غیر نرمال بودند. نتایج آزمایشات نیز ثبت گردید.

در آنالیز داده ها نیز علاوه بر استفاده از آمار توصیفی برای ارائه ی اطلاعات کلی از

آزمون های x^2 و ANOVA و کروسکال والیس استفاده شد .

جدول متغیرها:

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سن مادر	*	*	*				بر اساس شناسنامه	سال
شاخص توده بدنی مادر	*	*	*				وزن برحسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر	k/m ²
سن حاملگی فعلی	*	*	*				پرونده و بر اساس آخرین قاعدگی	بر حسب هفته
تعداد حاملگی های زن باردار	*	*	*				تعداد بارداری	تعداد
تعداد زایمان	*	*	*				تعداد بارداری که به بعد از ۲۰ هفته رسیده	عدد
تعداد سقط	*	*	*					
تعداد فرزند مرده	*	*	*				تعداد بارداری که به مرگ جنین منتهی شده باشد	عدد
علائم بالینی مادر(سردرد، تاری دید،	*	*	*		*		علائم همراه که می تواند با پره اکلامپسی	دارد

بررسی ارتباط بین سطح CRP سرم و شدت پره اکلامپسی و مقایسه با بارداری سالم

ندارد	دیده شود							درد اپیگاستر)
Mm Hg					*		*	فشارخون سیستولیک و دیاستولیک
عدد				*			*	شمارش کامل سلولی (هموگلوبین، هماتوکریت، پلاکت)
ثانیه	آزمایشات مربوط به انعقاد			*			*	آزمایشات انعقادی (PT,PTT)
Gr/24 hr	دفع پروتئین از ادرار			*			*	پروتئین اوری
	آزمایشات مربوط به عملکرد کلیه و اختلالات قند خون			*			*	آزمایشات بیوشیمیایی (BUN,Cr,SGOT,S GPT,BS,)
خفیف شدید	اختلالات فشار خون که در بارداری و بعد از هفته ی ۲۰ بارداری به وجود می آید					*		پره اکلامپسی
Mg/l	پروتئین التهابی که در التهاب و بیماری مقدار آن بالا میرود				*	*		hs-CRP

محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات:

در بعضی موارد مادران باردار مبتلا به پره اکلامپسی از سایر مراکز به بیمارستان کوثر ارجاع می شود و در این شرایط گاهی شرح حال کاملی از تاریخچه مامایی مادر، بیماریهای مادر قبل و در حین حاملگی و ... در دست نبود. در این موارد با پیگیری بیماران اطلاعات لازم بدست آمد.

جهت پیشگیری از ناهماهنگی های احتمالی و نگرانی مادران باردار ، در شرایط آرامی پس از توضیح پیرامون وضعیت مادران باردار ، در خصوص روش های تشخیصی پیشنهادی توسط محققین صحبت و در نهایت رضایت نامه آگاهانه به صورت کتبی اخذ گردید.

ملاحظات اخلاقی :

کلیه موارد عهدنامه هلسینکی رعایت شد. اطلاعات بیماران بدون نام ثبت گردید و محرمانه ماند. جهت انجام آزمایش تعیین سطح سرمی CRP از کلیه مادران باردار (جامعه پژوهش) رضایت نامه آگاهانه گرفته شد. مادران باردار به علت این تحقیق از دریافت روش ایده ال درمانی محروم نشدند.

فصل چهارم:

یافته ها و نتایج

جامعه مورد مطالعه شامل زنان بارداری که در سه ماه سوم بارداری، به بیمارستان کوثر شهر قزوین مراجعه کرده بودند. خانم های باردار تحت مطالعه به سه گروه تقسیم شدند، گروه اول شامل ۵۰ خانم باردار سالم، گروه دوم شامل خانم های بارداری که با شک به پره اکلامپسی مراجعه کرده بودند و خود به دو دسته تقسیم شدند: خانم باردار با پره اکلامپسی خفیف که شامل ۴۵ نفر و گروه سوم ۴۲ نفر با پره اکلامپسی شدید.

اطلاعات مربوط به بیماران جمع آوری گردید و با نرم افزار آماری SPSS وارد کامپیوتر شد، نتایج به شرح زیر گزارش می گردد:

جدول ۱- توزیع فراوانی نسبی خانم های باردار به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	فراوانی	درصد
کنترل	۵۰	۳۶/۵
پره اکلامپسی خفیف	۴۵	۳۲/۸
پره اکلامپسی شدید	۴۲	۳۰/۷

جدول ۲- توزیع فراوانی نسبی خانم های باردار به تفکیک وضعیت BMI

BMI	فراوانی	درصد
نرمال	۴	۲/۹
اضافه وزن	۴۳	۳۱/۶
چاق	۸۶	۶۳/۲
خیلی چاق	۳	۲/۲

تقسیم بندی BMI:

گروه با وزن نرمال: $19.9 \leq BMI \leq 25.9$

گروه با اضافه وزن: $26 \leq BMI \leq 29.9$

گروه چاق: $30 \leq BMI \leq 35$

گروه خیلی چاق: $BMI < 35$

جدول ۳- توزیع فراوانی نسبی خانم های باردار به تفکیک سطح سرمی Crp

Crp	فراوانی	درصد
نرمال	۷۴	۵۴
غیر نرمال	۶۳	۴۶

جدول ۴ - آماره های توصیفی متغیرهای مورد بررسی در خانم های باردار

متغیر	میانگین	انحراف معیار
سن مادر	۲۷/۱	۶/۲
سن حاملگی	۳۸/۲	۲/۳
BMI	۳۰/۸	۲/۶
فشارخون سیستولیک	۱۳۶	۲۱
فشارخون دیاستولیک	۸۵	۱۵
HB	۱۱/۷	۱/۴
HCT	۳۵/۱	۴/۴
PT	۱۲/۹	۰/۳
PTT	۳۴/۶	۳/۷
Plt	۱۷۵/۲	۴۶/۲
Cr	۰/۷۶	۰/۱۱
Bs	۹۱/۶	۵/۳
AST	۳۳/۷	۲۳
ALT	۲۷/۲	۱۸
CRP	۱۳/۷	۲۰/۵
Pr	۱/۶۳	۱/۳۴

جدول ۵- مقایسه میزان سطح سرمی Crp در گروههای مورد بررسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۲/۴	۲/۸	۰/۰۰
پره اکلامپسی خفیف	۸/۷	۶/۸	
پره اکلامپسی شدید	۳۲/۶	۲۸	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0$ بدست آمد که بیانگر وجود تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، یعنی سه گروه از نظر سطح سرمی Crp با هم تفاوت معنی دار دارند ، ($p=0.00$). جهت بررسی دو به دو گروهها با زیر آزمون توکی نتیجه می شود در گروه پره اکلامپسی شدید میانگین مقدار سطح سرمی Crp از دو گروه دیگر بیشتر است. و این تفاوت معنی دار است. ($p=0.00$)

(نمودار شماره ۱)

جدول ۶- مقایسه میانگین سن مادر بر حسب سطح سرمی Crp

سطح سرمی Crp	میانگین	انحراف معیار	p-value
نرمال	۲۵/۹	۶/۴	۰/۰۱۱
غیر نرمال	۲۸/۶	۵/۵	

با استفاده از آزمون T مقدار $p=0.011$ بدست آمد که بیانگر رابطه معنی دار بین میانگین سن مادر در دو وضعیت نرمال (≤ 6) و غیر نرمال (> 6) سطح سرمی Crp است و می بینیم که سن مادران در گروه غیر نرمال بیشتر است.

(نمودار شماره ۲)

جدول ۷- مقایسه میانگین سن مادر به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۲۴/۸	۶/۷	۰/۰۰۱
پره اکلامپسی خفیف	۲۷/۶	۵/۳	
پره اکلامپسی شدید	۲۹/۴	۵/۴	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0.001$ بدست آمد که بیانگر وجود تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، جهت بررسی دو به دوی گروهها با زیر آزمون توکی نتیجه می شود گروه کنترل با پره اکلامپسی شدید تفاوت معنی دار دارد ($p=0.001$) و همچنین گروه کنترل با پره اکلامپسی خفیف هم تفاوت معنی دار دارد ($p=0.042$). سن مادران در گروه کنترل از هر دو گروه پایین تر است.

جدول ۸ - مقایسه BMI بر حسب شدت پره اکلامپسی

گروه	کنترل		خفیف		شدید	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
نرمال	۳	۶	۲	۴/۴	۲	۴/۸
اضافه وزن	۲۵	۵۰	۸	۱۷/۸	۸	۱۹
چاق	۲۱	۴۲	۳۵	۷۷/۸	۳۰	۷۱/۴
خیلی چاق	۱	۲	۰	۰	۲	۴/۸
P-value = 0.005						

با استفاده از آزمون کای - دو $P\text{-value} = 0.005$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ کوچکتر است نشانگر وجود رابطه معنی دار بین شدت پره اکلامپسی و BMI می باشد ، با توجه به درصدهای بدست آمده می بینیم که افرادی که BMI آنها بالاتر از سطح نرمال می باشد (≥ 26) بیشتر از بقیه در معرض خطر پره اکلامپسی می باشند.

جدول ۹- مقایسه میانگین سن حاملگی بر حسب سطح سرمی Crp

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
غیر نرمال	۳۷/۹	۲/۵	۰/۱۸
نرمال	۳۸/۵	۲/۲	

با استفاده از آزمون T مقدار $p=0.18$ بدست آمد که بیانگر عدم رابطه معنی دار بین میانگین سن بارداری در دو وضعیت نرمال (≤ 6) و غیر نرمال (< 6) سطح سرمی Crp است .

جدول ۱۰- مقایسه میانگین سن بارداری به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۳۹/۱	۰/۹	۰/۰۰۸
پره اکلامپسی خفیف	۳۷/۷	۳	
پره اکلامپسی شدید	۳۷/۸	۲/۵	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0.008$ بدست آمد که بیانگر وجود تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، جهت بررسی دو به دو گروهها با زیر آزمون توکی نتیجه می شود گروه کنترل با پره اکلامپسی شدید تفاوت معنی دار دارد ($p=0.027$) و همچنین با پره اکلامپسی خفیف هم تفاوت معنی دار دارد ($p=0.017$).

جدول ۱۱ - مقایسه سطح سرمی Crp بر حسب تعداد فرزندان

Crp		نرمال		غیرنرمال	
تعداد فرزندان		تعداد	درصد	تعداد	درصد
ندارد		۳۹	۵۴/۲	۳۳	۴۵/۸
دارد		۳۵	۵۳/۸	۳۰	۴۶/۲
		P-value = 0.97			

با استفاده از آزمون کای - دو $P\text{-value} = 0.97$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ بزرگتر است نشانگر عدم رابطه معنی دار بین سطح سرمی Crp و تعداد فرزندان می باشد.

جدول ۱۲ - مقایسه تعداد فرزندان بر حسب شدت پره اکلامپسی

گروه		کنترل		خفیف		شدید	
تعداد فرزندان		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
ندارد		۲۵	۵۰	۲۶	۵۷/۸	۲۱	۵۰
دارد		۲۵	۵۰	۱۹	۴۲/۲	۲۱	۵۰
		P-value = 0.69					

با استفاده از آزمون کای - دو $P\text{-value} = 0.69$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ بزرگتر است نشانگر عدم رابطه معنی دار بین شدت پره اکلامپسی و تعداد فرزندان می باشد.

جدول ۱۳- مقایسه سطح سرمی Crp بر حسب تعداد بارداری

تعداد بارداری	Crp		نرمال		غیرنرمال	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
یک	۳۷	۵۰	۲۴	۳۸/۱		
دو	۱۷	۲۳	۲۰	۳۱/۷		
سه و بیشتر	۲۰	۲۷	۱۹	۳۰/۲		
$P\text{-value} = 0.33$						

با استفاده از آزمون کای - دو $P\text{-value} = 0.33$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ بزرگتر است نشانگر عدم رابطه معنی دار بین سطح سرمی Crp و تعداد بارداری می باشد.

جدول ۱۴- مقایسه شدت پره اکلامپسی بر حسب تعداد بارداری

شدت پره اکلامپسی	کنترل		خفیف		شدید	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱	۲۴	۴۸	۲۱	۴۶/۷	۱۶	۳۸/۱
۲	۱۳	۲۶	۱۳	۲۸/۹	۱۱	۲۶/۲
≥۳	۱۳	۲۶	۱۱	۲۴/۴	۱۵	۳۵/۷
P-value = 0.77						

با استفاده از آزمون کای - دو $P\text{-value} = 0.77$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ بزرگتر است نشانگر عدم رابطه معنی دار بین شدت پره اکلامپسی و تعداد بارداری می باشد.

جدول ۱۵- مقایسه میانگین سطح سرمی Crp بر حسب سابقه سقط

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
ندارد	۱۲/۵۸	۲۱	۰/۲۳
دارد	۱۷/۵۵	۱۸/۴	

با استفاده از آزمون T مقدار $p=0.23$ بدست آمد که بیانگر یکسان بودن میانگین سطح سرمی Crp بر حسب سابقه سقط و عدم وجود رابطه معنی دار می باشد.

جدول ۱۶ - مقایسه شدت پره اکلامپسی بر حسب سابقه سقط

شدت پره اکلامپسی سقط		کنترل		خفیف		شدید	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
ندارد		۴۵	۹۰	۳۳	۷۳/۳	۲۸	۶۶/۷
دارد		۵	۱۰	۱۲	۲۶/۷	۱۴	۳۳/۳
		P-value =0.021					

با استفاده از آزمون کای - دو $P\text{-value} = 0.021$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ کوچکتر است نشانگر رابطه معنی دار بین شدت پره اکلامپسی و سابقه سقط می باشد ، مقادیر درصد جدول فوق نشان می دهد بیشتر کسانی که سابقه سقط دارند در گروه پره اکلامپسی شدید قرار گرفته اند.

جدول ۱۷ - مقایسه میانگین HB به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۱۱/۵	۰/۹	۰/۴
پره اکلامپسی خفیف	۱۱/۹	۱/۶	
پره اکلامپسی شدید	۱۱/۸	۱/۵	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0.4$ بدست آمد که بیانگر عدم تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، به بیان دیگر میزان HB در سه گروه تفاوت معنی دار ندارد.

جدول ۱۸- مقایسه میانگین HCT به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۳۴/۱	۲/۸	۰/۱۳
پره اکلامپسی خفیف	۳۵/۹	۵/۲	
پره اکلامپسی شدید	۳۵/۴	۵	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0.13$ بدست آمد که بیانگر عدم تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، به بیان دیگر میزان HCT در سه گروه تفاوت معنی دار ندارد.

جدول ۱۹- مقایسه میانگین PLT به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۱۹۳/۸	۳۳/۱	۰/۰۰
پره اکلامپسی خفیف	۱۸۹	۳۸	
پره اکلامپسی شدید	۱۳۸	۴۶	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0.00$ بدست آمد که بیانگر تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، جهت بررسی دو به دو گروهها با زیر آزمون توکی نتیجه می شود گروه کنترل با پره اکلامپسی شدید تفاوت معنی دار دارد ($p=0.00$) و همچنین پره اکلامپسی خفیف هم با پره اکلامپسی شدید تفاوت معنی دار دارد ($p=0.00$) و با شدت یافتن پره اکلامپسی به طور معنا داری میزان پلاکت پایین تر است.

جدول ۲۰- مقایسه میانگین فشار خون سیستولیک به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۱۱۰	۶/۶	۰/۰۰
پره اکلامپسی خفیف	۱۴۰	۵/۲	
پره اکلامپسی شدید	۱۶۱	۶	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0.00$ بدست آمد که بیانگر تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، جهت بررسی دو به دو گروهها با زیر آزمون توکی نتیجه می شود هر سه گروه به صورت دو به دو با هم تفاوت معنی دار دارند ($p=0.00$) و با شدت یافتن پره اکلامپسی میزان فشار خون سیستولی به طور معناداری افزایش می یابد.

جدول ۲۱- مقایسه میانگین فشار خون دیاستولیک به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۶۸	۵/۷	۰/۰۰
پره اکلامپسی خفیف	۸۹	۵/۱	
پره اکلامپسی شدید	۱۰۲	۷/۹	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0.00$ بدست آمد که بیانگر تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، جهت بررسی دو به دو گروهها با زیر آزمون توکی نتیجه می شود هر سه

گروه به صورت دو به دو با هم تفاوت معنی دار دارند ($p=0.00$) و با شدت یافتن پره اکلامپسی میزان فشار خون دیاستولیک به طور معناداری افزایش می یابد.

جدول ۲۲- بررسی رابطه بین سطح سرمی Crp و متغیرهای مربوط

متغیر	p	r
سن بارداری	۰/۱۵۴	-۰/۱۲۳
HB	۰/۹۴	-۰/۰۰۶
HCT	۰/۷۷	۰/۰۲۴
PLT	۰/۰۰	-۰/۵۷
فشار خون سیستولیک	۰/۰۰	۰/۶۰۱
فشار خون دیاستولیک	۰/۰۰	۰/۵۵۹
BMI	۰/۰۵۸	۰/۱۶۲

با آزمون ضریب همبستگی مقادیر فوق بدست آمد که نتیجه می شود سطح سرمی Crp با پلاکت، فشار خون سیستولیک و فشار خون دیاستولیک رابطه معنی دار دارد. در مورد فشار خون سیستول و دیاستول با توجه به مثبت بودن مقدار r نتیجه می گیریم رابطه مستقیم است یعنی هر چه فشار خون ها بالاتر می رود سطح سرمی Crp هم بالاتر می رود ولی این رابطه با میزان پلاکت معکوس است یعنی هر چه میزان پلاکت بالاتر می رود سطح سرم Crp پایین تر می رود. (مقدار r هر چه به یک نزدیکتر باشد بیانگر قدرت بیشتر بین دو متغیر است که در سه متغیر فوق تقریباً می توان گفت رابطه قوی است. نمودارهای شماره ۳,4,5)

جدول ۲۳- مقایسه میانگین سطح سرمی Crp بر حسب وجود سر درد در افراد با پره اکلامپسی

سر درد	میانگین	انحراف معیار	p-value
ندارد	۱۱/۲	۹/۷	۰/۰۰
دارد	۳۵/۹	۳۰/۷	

با استفاده از آزمون T مقدار $p=0.00$ بدست آمد که بیانگر تفاوت میانگین سطح سرمی Crp بر حسب وجود سردرد می باشد و کسانی که سر درد داشتند سطح سرمی Crp آنها بالاتر بود.

جدول ۲۴ - مقایسه وجود سردرد در افراد با پره اکلامپسی

سر درد	ندارد		دارد	
پره اکلامپسی	تعداد	درصد	تعداد	درصد
خفیف	۴۵	۱۰۰	۰	۰
شدید	۱۰	۲۳/۸	۳۲	۷۶/۲
P-value =0.00				

با استفاده از آزمون کای - دو $P\text{-value} = 0.00$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ کوچکتر است نشانگر وجود رابطه معنی دار بین سردرد و وجود پره اکلامپسی می باشد به صورتیکه کسانی که پره اکلامپسی شدید دارند سردردشان بیشتر است.

جدول ۲۵- مقایسه میانگین سطح سرمی Crp بر حسب وجود تاری دید در افراد با پره اکلامپسی

تاری دید	میانگین	انحراف معیار	p-value
ندارد	۱۷/۲	۱۷/۸	۰/۰۰۷
دارد	۳۷/۴	۳۹/۷	

با استفاده از آزمون من-ویننی مقدار $p=0.007$ بدست آمد که بیانگر تفاوت معنادار میانگین سطح سرمی Crp بر حسب وجود تاری دید می باشد و کسانی که تاری دید دارند سطح سرمی Crp آنها بالاتر است.

جدول ۲۶- مقایسه وجود تاری دید در افراد با پره اکلامپسی

تاری دید	ندارد		دارد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
خفیف	۴۴	۹۷/۸	۱	۲/۲
شدید	۳۰	۷۱/۴	۱۲	۲۸/۶
P-value = 0.001				

با استفاده از آزمون کای - دو $P\text{-value} = 0.001$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ کوچکتر است نشانگر وجود رابطه معنی دار بین شدت پره اکلامپسی و تاری دید می باشد.

جدول ۲۷- مقایسه میانگین سطح سرمی Crp بر حسب درد شکم در افراد با پره اکلامپسی

درد شکم	میانگین	انحراف معیار	p-value
ندارد	۱۵/۳۷	۱۴/۳	۰/۰۱۴
دارد	۴۶	۴۰	

با استفاده از آزمون T مقدار $p=0.014$ بدست آمد که بیانگر تفاوت معنادار میانگین سطح سرمی Crp بر حسب درد شکم می باشد. به طوری که در افراد با درد شکمی میزان Crp سرمی نیز بیشتر است.

جدول ۲۸ - مقایسه وجود درد شکمی در افراد با پره اکلامپسی

Ab.pain		ندارد		دارد	
پره اکلامپسی		تعداد	درصد	تعداد	درصد
خفیف		۴۵	۱۰۰	۰	۰
شدید		۲۸	۶۶/۷	۱۴	۳۳/۳
		P-value =0.00			

با استفاده از آزمون کای - دو $P\text{-value} = 0.00$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ کوچکتر است نشانگر وجود رابطه معنی دار بین درد شکم با شدت پره اکلامپسی می باشد.

جدول ۲۹-مقایسه میانگین PT در افراد با پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
خفیف	۱۲/۹۶	۰/۲۹	۰/۲۶
شدید	۱۲/۸۸	۰/۳۲	

با استفاده از آزمون T مقدار $p=0.26$ بدست آمد که بیانگر عدم تفاوت معنی دار بین PT در افراد با پره اکلامپسی می باشد.

جدول ۳۰-مقایسه میانگین PTT در افراد با پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
خفیف	۳۴/۲	۳/۹	۰/۲۴
شدید	۳۵/۱	۳/۴	

با استفاده از آزمون T مقدار $p=0.24$ بدست آمد که بیانگر عدم تفاوت معنی دار بین PTT در افراد با پره اکلامپسی می باشد.

جدول ۳۱- مقایسه میانگین AST و ALT و پروتئینوری در افراد با پره اکلامپسی

p-value	ALT		پروتئینوری		AST		گروه
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
	۸/۸	۱۷/۳	۰	۲	۹/۲	۲۲/۴	خفیف
۰/۰۰	۱۹/۵	۳۷/۶	۰/۳۹	۳/۱۹	۲۷/۶	۴۵/۸	شدید

با استفاده از آزمون من - ویتنی مقدار $p=0.00$ بدست آمد که بیانگر تفاوت معنی دار بین AST در افراد با شدت پره اکلامپسی می باشد. به نحوی که افراد با پره اکلامپسی شدید میزان AST بالاتری داشتند.

با استفاده از آزمون من - ویتنی مقدار $p=0.00$ بدست آمد که بیانگر تفاوت معنی دار بین ALT در افراد با شدت پره اکلامپسی می باشد. افراد با پره اکلامپسی شدید میزان ALT بالاتری داشتند.

با استفاده از آزمون من - ویتنی مقدار $p=0.00$ بدست آمد که بیانگر تفاوت معنی دار بین پروتئینوری در افراد با پره اکلامپسی می باشد. افراد با پره اکلامپسی شدید میزان پروتئینوری بالاتری داشتند

جدول ۳۴ - بررسی رابطه بین سطح سرمی Crp و متغیرهای مربوطه در افراد با پره اکلامپسی

متغیر	p	r
PT	۰/۵۶	-۰/۰۶
PTT	۰/۱۳۹	۰/۱۶
AST	۰/۰۰	۰/۸۶
ALT	۰/۰۰	۰/۸۱
Pr	۰/۰۰	۰/۵۶

با آزمون ضریب همبستگی مقادیر فوق بدست آمد که نتیجه می شود سطح سرمی Crp با ALT ، AST و پروتئینوری رابطه معنی دار دارد . با توجه به مثبت بودن مقدار r نتیجه می گیریم رابطه مستقیم بین متغیرهای فوق وجود دارد خصوصا در ارتباط با ALT و AST که مقدار r مورد توجهی دارند می توان گفتن رابطه قوی بین متغیرهای ذکر شده و سطح سرمی Crp وجود دارد. (نومدار شماره ۶ و ۷ و ۸)

جدول ۳۵ - مقایسه میانگین Cr به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۰/۷۵	۰/۰۷	۰/۱۵۶
پره اکلامپسی خفیف	۰/۷۴	۰/۱۳	
پره اکلامپسی شدید	۰/۷۸	۰/۱۱	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0.156$ بدست آمد که بیانگر عدم وجود تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، به عبارت دیگر کراتین در افراد گروههای مختلف یکسان می باشد.

جدول ۳۶- مقایسه میانگین Bun به تفکیک وضعیت پره اکلامپسی

گروه	میانگین	انحراف معیار	p-value
کنترل	۱۰/۴۶	۳/۱	۰/۰۰۴
پره اکلامپسی خفیف	۹/۳۸	۲/۸	
پره اکلامپسی شدید	۱۱/۶۲	۳	

با استفاده از آزمون ANOVA مقدار $P=0.004$ بدست آمد که بیانگر تفاوت معنی دار بین سه گروه است ، جهت بررسی دو به دوی گروهها با زیر آزمون توکی نتیجه می شود گروه پره اکلامپسی خفیف با پره اکلامپسی شدید تفاوت معنی دار دارند ($p=0.002$) و مقدار Bun در پره اکلامپسی شدید بیشتر از سایر گروهها است.

جدول ۳۷- بررسی رابطه بین سطح سرمی Crp و متغیرهای مربوط

متغیر	p	r
Bun	۰/۰۰	۰/۳۲۲
Cr	۰/۰۲	۰/۱۹۹

با آزمون ضریب همبستگی مقادیر فوق بدست آمد که نتیجه می شود سطح سرمی Crp با Bun و Cr رابطه معنی دار دارد . با توجه به مثبت بودن مقدار r نتیجه می گیریم رابطه

مستقیم بین متغیرهای فوق وجود دارد ولی از آنجایی که مقادیر r از ۰/۵ کمتر هستند رابطه متغیرهای فوق با سطح سرمی Crp چندان قوی به نظر نمی رسد. (نمودارهای ۹ و ۱۰)

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه که بر روی زنان حامله مبتلا به پره اکلامپسی مراجعه کننده به بیمارستان کوثر شهر قزوین انجام شده، هدف تعیین ارتباط سطح سرمی CRP با شدت پره اکلامپسی می باشد.

بعلاوه ارتباط بین پارامترهایی چون سن مادر، BMI، سن بارداری، تعداد حاملگی، تعداد فرزندان، تعداد سقط، تعداد فرزندان مرده، علائم بالینی (تاری دید، سردرد و درد شکم)، میزان فشار خون سیستولی و دیاستولی، میزان هموگلوبین، هماتوکریت و پلاکت، PT، PTT، پروتئینوری، آزمایشات بیوشیمیایی شامل AST، ALT، BUN، Cr و سطح سرمی CRP با شدت پره اکلامپسی بررسی شده است.

در این مطالعه مشخص شد که میزان CRP سرمی به طور معناداری با شدت یافتن پره اکلامپسی افزایش می یابد.

در رابطه با ارتباط سن مادر با شدت پره اکلامپسی دیده شد که سن مادران مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با گروه کنترل بالاتر است. در مطالعاتی که توسط آیت اللهی و با عنوان میزان CRP سرم در بارداری های سالم و بارداری با مشکل پره اکلامپسی در میان ۱۱۵ خانم باردار در دانشگاه مشهد در سال ۲۰۰۷ انجام شد نیز مشخص شد که سن مادران مبتلا به پره اکلامپسی به نسبت گروه کنترل بالاتر است (۴۶).

در مقایسه میزان BMI در سه گروه تحت مطالعه دیده شد که میزان BMI در گروه پره اکلامپسی شدید در مقایسه با سایر گروه ها به طور معناداری بالاتر است و ارتباط معناداری با سطح سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی دارد.

در مطالعاتی که در سال ۲۰۱۰ توسط ناندا و همکاران با عنوان CRP به عنوان یک

فاکتور پیش بینی کننده پره اکلامپسی انجام شد که نتایج آن در **International Journal of Biological & Medical Research** به چاپ رسیده نیز دیده شد که میزان BMI

در پره اکلامپسی شدید در مقایسه با گروه کنترل بالاتر می باشد (۴۷).

در رابطه با ارتباط سن بارداری و سطح سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی در این مطالعه ارتباط معناداری دیده نشد. در مطالعاتی که توسط آیت اللهی و همکاران در میان ۱۱۵ خانم باردار در دانشگاه مشهد در سال ۲۰۰۷ انجام شد نیز ارتباط معناداری میان سن بارداری مادران و سطح سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی دیده نشد (۴۸).

در زمینه ارتباط تعداد فرزندان با میزان سطح سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی در این مطالعه ارتباط معناداری دیده نشد. همچنین در مطالعات که توسط Savvidou و همکاران با عنوان سطح CRP در خانم های باردار با پره اکلامپسی در سال ۲۰۰۲ انجام شد ارتباط معناداری میان تعداد فرزندان و سطح سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی دیده نشد (۴۹). در این مطالعه ارتباط معناداری میان تعداد حاملگی و سطح CRP و شدت پره اکلامپسی دیده نشد. در مطالعات که توسط بهبودی و همکاران با عنوان ارتباط میان CRP سرم و شدت پره اکلامپسی در شهر تهران در سال ۲۰۱۱ انجام شد ارتباط معناداری بین شدت پره اکلامپسی و میزان سطح سرمی CRP و تعداد فرزندان گزارش نشده است (۵۰).

در مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط تعداد سقط و شدت پره اکلامپسی رابطه معنی دار بین شدت پره اکلامپسی و سابقه سقط دیده شده، به نحوی که بیشتر کسانی که سابقه سقط دارند در گروه پره اکلامپسی شدید قرار گرفته اند. البته در مطالعه ی ما بین تعداد سقط و سطح سرمی CRP ارتباط معناداری دیده نشد که می تواند ناشد از تعداد محدود جامعه ی مورد مطالعه باشد.

همچنین در رابطه با تعداد فرزندان مرده بیمار و شدت پره اکلامپسی ارتباطی یافت نشد.

در این مطالعه مشخص شد که بین افزایش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و سطح

سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی ارتباط مستقیم وجود دارد به نحوی که در کسانی که مبتلا به پره اکلامپسی شدید هستند و سطح سرمی CRP آنها بالاتر است فشار خون بالاتری نیز دارند.

در مطالعات مختلف انجام شده از جمله در مطالعاتی که در سال ۲۰۱۰ توسط ناندا و همکاران انجام شده و نتایج آن در International journal of Biological&Medical Research به چاپ رسید نیز دیده شد که میزان فشار خون در پره اکلامپسی شدید در مقایسه با گروه کنترل بالاتر می باشد. (۵۱)

در رابطه با میزان علائم مانند سردرد، تاری دید و درد شکم نیز دیده شد که در پره اکلامپسی شدید شیوع این علائم نسبت به پره اکلامپسی خفیف و گروه کنترل بیشتر می باشد.

در بررسی انجام شده میزان هموگلوبین و هماتوکریت در سه گروه تحت مطالعه تفاوت معناداری نداشتند و در واقع رابطه ای معنادار میان این متغیرها و شدت پره اکلامپسی و سطح سرمی CRP یافت نشد.

در مطالعاتی که توسط آیت اللهی و همکاران در میان ۱۱۵ خانم باردار در دانشگاه مشهد در سال ۲۰۰۷ انجام شد نیز ارتباط معناداری میان هموگلوبین و هماتوکریت مادران و سطح سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی دیده نشد. (۵۲)

در بررسی های انجام شده در این مطالعه میان شدت پره اکلامپسی و سطح سرمی CRP با میزان پلاکت خون ارتباط معناداری یافت شد به نحوی که دیده شد شدت پره اکلامپسی با میزان پلاکت خون ارتباط معکوس و معناداری دارد.

در مطالعات انجام شده توسط Ghosh و همکاران که با عنوان میزان سطح سرمی CRP در خانم های باردار با مشکل پره اکلامپسی بین سالهای ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۰ در کشور بنگلادش انجام شده نیز نتایج مشابه بدست آمده است. (۵۳)

در این مطالعه میان میزان PT و PTT و شدت پره اکلامپسی و سطح سرمی CRP ارتباط معناداری یافت نشد.

در این مطالعه میان میزان پروتئینوری و شدت پره اکلامپسی و سطح سرمی hs-CRP ارتباط معناداری یافت شد به نحوی که با شدت یافتن پره اکلامپسی میزان پروتئینوری نیز شدت پیدا می کند. در مطالعاتی که توسط آیت اللهی و همکاران در میان ۱۱۵ خانم باردار در دانشگاه مشهد در سال ۲۰۰۷ انجام شد نیز ارتباط معناداری میان میزان پروتئینوری مادران و سطح سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی دیده شد. (۵۴)

در رابطه با ارتباط Cr و BUN با میزان سرمی hs-CRP تنها بین میزان BUN با شدت پره اکلامپسی ارتباط مستقیم دیده شد.

در مطالعات انجام شده توسط فرزندانیا و همکاران که با عنوان مقایسه سطح مولکولهای چسبنده ی داخل سلولی و خارج سلولی و سطح سرمی CRP در حاملگی های نرمال وبا پره اکلامپسی در مشهد انجام شده و نتایج آن در سال ۲۰۱۳ به چاپ رسیده است نیز ارتباط معناداری میان Bun و Cr و شدت پره اکلامپسی دیده نشد. (۵۵)

در این مطالعه در رابطه با ارتباط سطح AST و ALT و شدت پره اکلامپسی و سطح سرمی hs-CRP ارتباط مستقیم دیده شد. در مطالعاتی که توسط آیت اللهی و همکاران در میان ۱۱۵ خانم باردار در دانشگاه مشهد در سال ۲۰۰۷ انجام شد نیز ارتباط معناداری میان میزان ALT و AST مادران و سطح سرمی CRP و شدت پره اکلامپسی دیده شد. (۵۶)

در رابطه با ارتباط سطح سرمی hs-CRP و شدت پره اکلامپسی که هدف اصلی این مطالعه بوده نیز دیده شد که با شدت یافتن پره اکلامپسی میزان سطح سرمی hs-CRP نیز به طور قابل ملاحظه ای نسبت به پره اکلامپسی خفیف و گروه کنترل افزایش می یابد.

در مطالعات انجام شده در این زمینه از جمله در مطالعاتی که در سال ۲۰۱۰ توسط ناندا و همکاران با عنوان CRP به عنوان یک فاکتور پیش بینی کننده پره اکلامپسی انجام شد

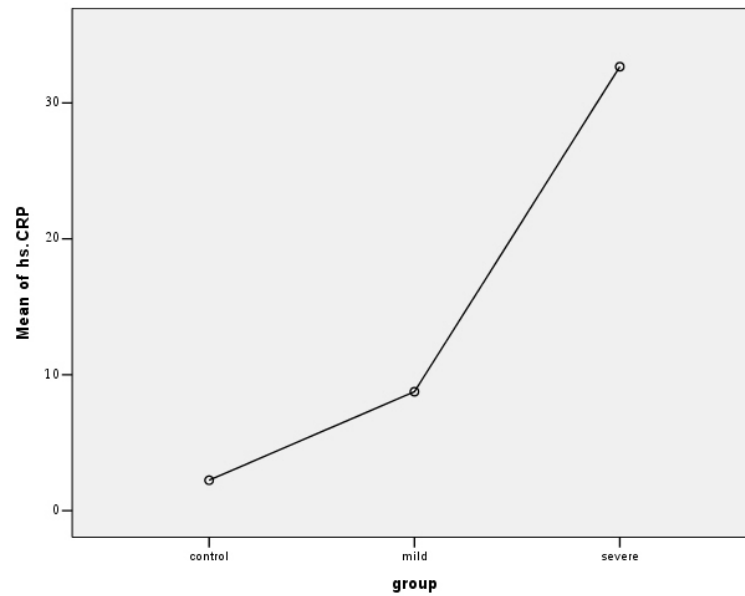
نیز دیده شد که میزان CRP سرمی در پره اکلامپسی شدید در مقایسه با گروه کنترل بالاتر می باشد.

با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه می توان گفت که به نظر می آید ارتباط مستقیمی بین سطح hs-CRP سرمی و شدت پره اکلامپسی وجود دارد که می توان از میزان سطح سرمی hs-CRP به عنوان یک عامل پیش بینی کننده جهت شناسایی زودتر بیماران مبتلا به پره اکلامپسی استفاده کرد و این افراد هرچه زودتر از مزایای درمان زودرس بهره گیرند.

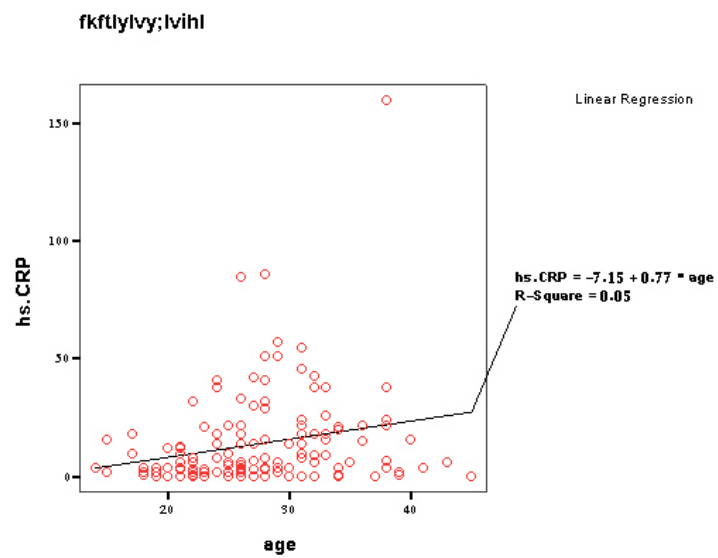
البته با توجه به این که این مطالعه در سه ماهه ی سوم بارداری انجام شده است پیشنهاد می شود که مطالعات جامع تری با همین هدف انجام شود و در آن مطالعات زنان باردار از ابتدای بارداری تحت بررسی قرار گیرند و سطح سرمی hs-CRP هم در ابتدای بارداری و هم سه ماهه ی سوم اندازه گیری شود و در صورت بدست آمدن نتایج مشابه امکان پیشبینی احتمال ابتلا به پره اکلامپسی قبل هفته ۲۰ بارداری فراهم آید و در نتیجه خانم های باردار در معرض خطر از مدت ها قبل شناسایی شوند و اقدامات لازم درمانی هرچه سریع تر برای این بیماران فراهم شود.

فصل ششم

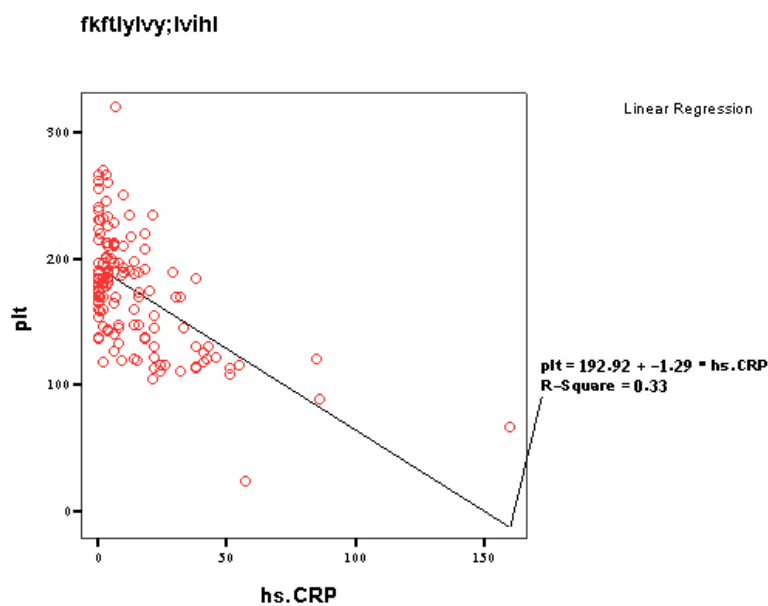
نمودارها



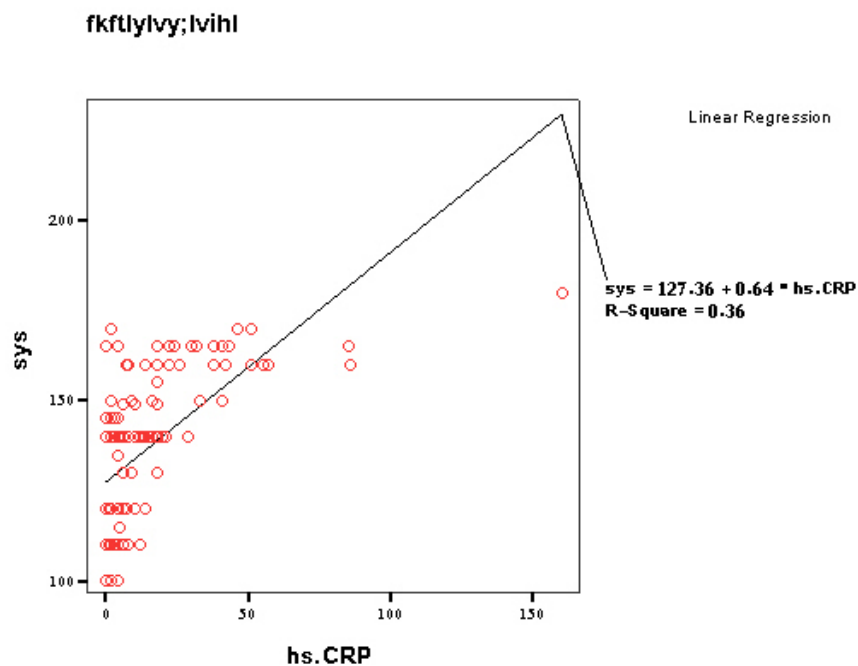
نمودار شماره ۱. میزان CRP سرمی در سه گروه تحت مطالعه



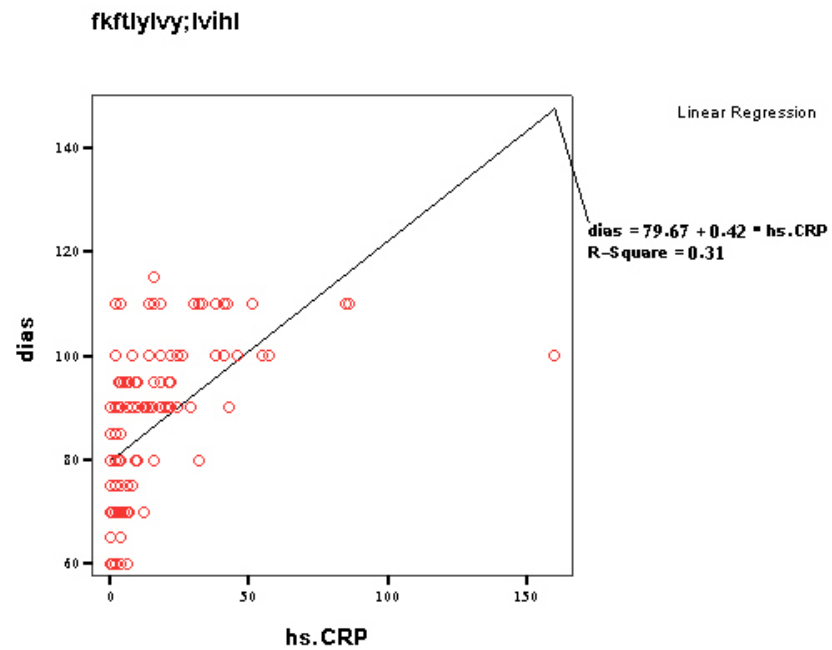
نمودار شماره ۲. ارتباط سطح سرمی CRP با سن مادران



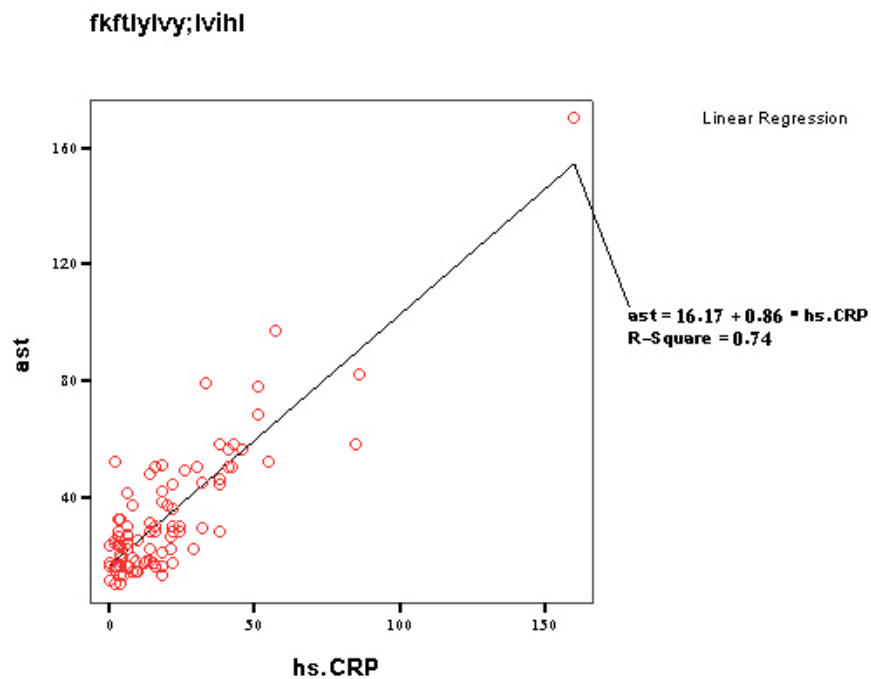
نمودار شماره ۳. ارتباط سطح سرمی CRP با میزان پلاکت خون مادران



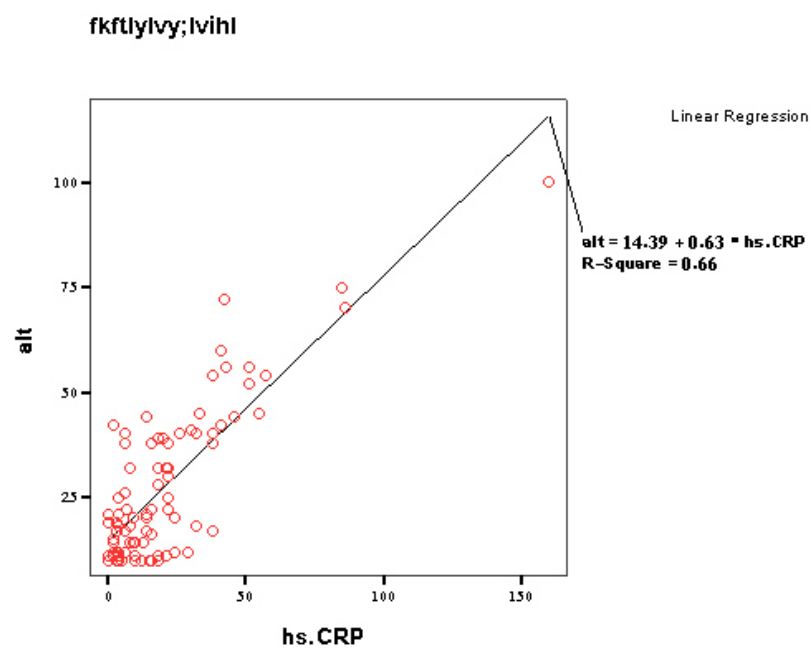
نمودار شماره ۴. میزان فشار خون سیستولیک و سطح سرمی CRP



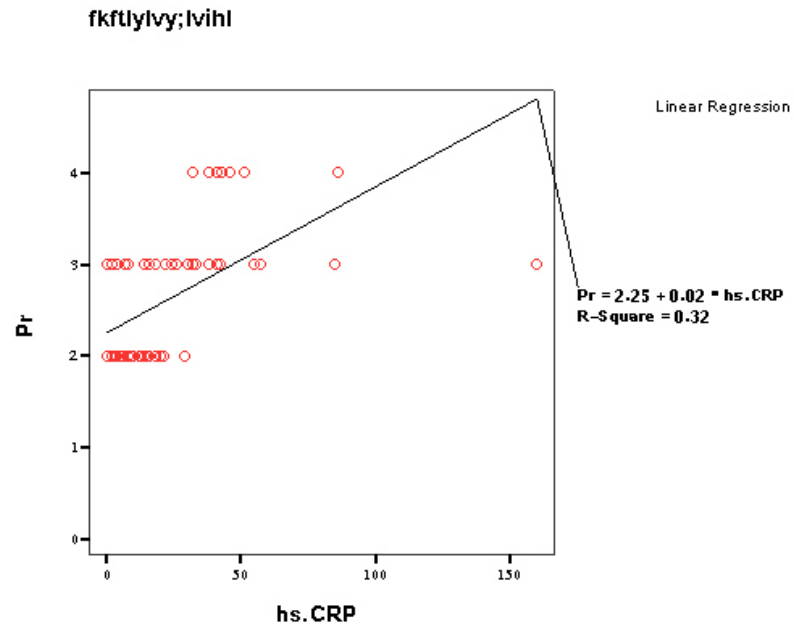
نمودار شماره ۵. ارتباط فشار خون دیاستولیک و سطح سرمی CRP



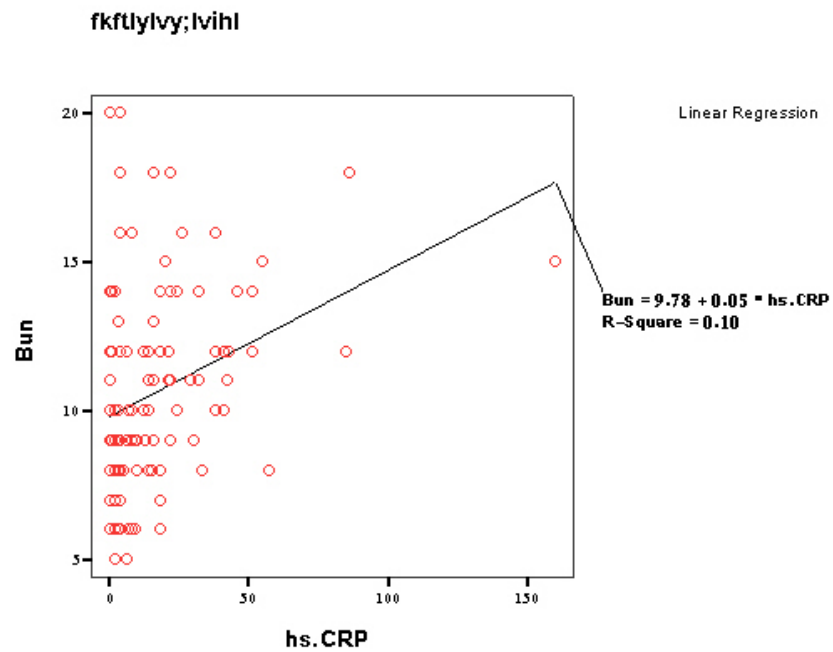
نمودار شماره ۶. ارتباط میان AST و سطح سرمی CRP



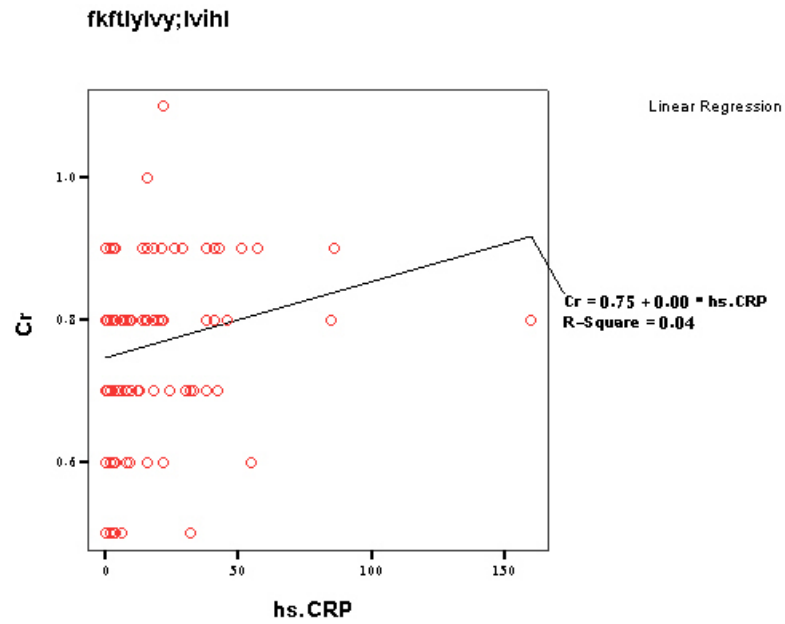
نمودار شماره ۷. ارتباط میان ALT و سطح سرمی CRP



نمودار شماره ۸. ارتباط میان پروتئینوری و سطح سرمی CRP



نمودار شماره ۹. ارتباط میان Bun و سطح سرمی CRP



نمودار شماره ۱۰. ارتباط میان Cr و سطح سرمی CRP

نمونه فرم چک لیست

شماره پرونده:			
اکلامپسی شدید	اکلامپسی خفیف	کنترل	گروه مددجو:
مقادیر	متغیر ها		
	سن مادر		
	سن حاملگی		
	وزن مادر		
	قد مادر		
	BMI		
	سابقه باروری		
	تعداد حاملگی		
	تعداد سقط		
	تعداد فرزند از دست رفته بعد ۲۰ هفته		
	فشارخون سیستولیک		
	فشارخون دیاستولیک		
	سر درد		
	تاری دید		
	درد اپیگاستر		
	الیگوری		
	هموگلوبین		
	هماتوکریت		
	پلاکت		
	PT		
	PTT		
	پروتئین اوری (U/A)		
	کراتنین		
	BUN		
	SGOT		
	SGPT		
	BS		
	hs-CRP		

نمونه فرم رضایت نامه

بسمه تعالی

رضایت نامه

بدینوسیله اینجانب رضایت می دهم که به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوهش تعیین ارتباط بین سطح hs-CRP سرم و شدت پره اکلامپسی و مقایسه با بارداری سالم به سرپرستی دکتر سمیعی شرکت نمایم. ممکن است این تحقیق برای من فایده آنی نداشته باشد ولی احتمالاً برای سایر بیماران و رشد دانش پزشکی موثر خواهد بود

کلیه اطلاعاتی که از من گرفته می شود و نیز نام من محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می گردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه خواهد شد و همچنین براثت پزشک یا پزشکان این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در برگه اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام می دارم .

این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل دانشگاه ، بیمارستان ، پژوهشگرو کارمندان در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود نخواهد بود.

نشانی و تلفنی که می توان با بیمار تماس گرفت:

امضاء و اثر انگشت فرد مورد پژوهش: تاریخ

امضاء پژوهشگر:

منابع

- 1.Sibai BM .Diagnosis and management of gestational hypertention and preeclampsia.Am J Obstet Gynecol.2003;102(1):181-92.Review
- 2.Levine RJ,Evell MG,Hauth JC,et al:Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mmHg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria Am J Obstet Gynecol 183:787,2000
- 3.Alexander JM, McIntire DD,Leveno KJ,et al :Magnesium sulfate for the prevention of eclampsia in women with mild hypertention .Am J Obstet Gynecol 189:S89,2003
- 4.Lawlor DA,Morton SM ,Nitsch D,Leon DA:Association between childhood and adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertention :Results from the Aberdeen children of the 1950s cohort study .J Epidemiol Community Health 59:49,2005
- 5.Conde-Agudelo A,Belizan JM ;Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women.Br J Obstet Gynaecol 107:75,2000
- 6.Bainbridge SA ,Sidle EH ,Smith GN:Direct placental effects of cigarette smoke and antioxidant systems in the placenta.Med Hypotheses 64:17,2005
- 7.Madazli R,Budak E,Calay Z, et al:Correlation between placental bed biopsy finding ,Vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia .Br J Obstet Gynaecol107:514,2000
- 8.Khong TY:Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertention ,small-for-gestational age infants ,and diabetes mellitus .Arch Pathol Lab Med 115:722,1991

9. Bdolah Y ,Palomaki GE,Yaron Y,et al:Circulating angiogenic proteins in trisomy 13.Am J ObstetGynecol194(1):239,2006
- 10.Strickland DM,Guzick DS ,Cox K,et al:The relationships between abortion in the first pregnancy and the development of pregnancy – induced hypertension in the subsequent pregnancy .Am J Obstet Gynecol 154:146,1986
- 11.Mostello D,Catlin TK ,Roman L,et al:preeclampsia in the parous woman:Who is at risk?Am J Obstet Gynecol 187:425,2002
- 12.Fass MM,Schuiling GA,Linton EA,et al:Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia .Am J Obstet Gynecol 182:351,2000
- 13.John JH,Ziebland S,Yudkin P,et al :Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure:A randomized controlled trial.Lancet 359:1969,2002
- 14.Lindheimer MD,Taler S,Cunningham FG:Hypertensive disorders in pregnancy .J Am Soc Hyper 6:484,2009
- 15.Grundmann M,Woywodt A,Kirsk T,et al: Circulating endothelial cells :A marker of vascular damage in patients with preeclampsia .Am J Obstet Gynecol 198:317,2008
- 16.Talledo OE, Chesley LC,Zuspan FP:Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies,3.Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy.Am J Obstet Gynecol 100:218,1968
- 17.Sagsoz N,Kucukozkan T:The effect of treatment on endothelin-1 concentration and mean arterial pressure in preeclampsia and eclampsia.Hypertens pregnancy 22:185,2003

- 18.Weinstein L:syndrome of hemolysis,elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy .Am J Obstet Gynecol 142:159,1982
- 19.Zwart JJ Richters A,Ory F,et al: Eclampsia in The Netherlands.Obstet Gynecol 112:820,2008
- 20.Sibai BM, Cunningham FG:Prevention of preeclampsia and eclampsia. In Lindheimer MD,Roberts JM,Cunningham FG(eds):Chesleys Hypertensive Disorders of pregnancy ,3rd ed.New York,Elsevier,In press,2009.p215
- 21.Askie LM,Henderson-Smart DJ,Stewart LA: Anti platelet agents for the prevention of preeclampsia :A meta-analysis of individual data.Lancet 369:179,2007
- 22.Vikse BE,Irgens LM,Leivestad T,et al:preeclampsia and the risk of end-stage renal disease.N Engl J Med359:800,2008
- 23.ghomian N,investigation of duration of activity phase and method delivery in primipar with preeclampsia.Reza Behzistan 2003 ;10(4):6-9.persian
- 24.Sibai BM .Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia.Am J Obstet Gynecol.2003;102(1):181-92.Review
- 25.Hentush Zade S. [Investigation thyroid dysfunctional disorder between preeclampsia women and other women].8th international obstetrics & gynecology congress; Tehran: Tehran University of Medical Science; 2005. P. 104.
- 26.Garshasbi A, Fallah N. [Maternal hematocrite level and risk of low birth

weight and preterm delivery]. Tehran University Medical Journal (TUMJ). 2006;64(4): 87-94.

27. Alahyari E, Rahimi Foroushani A, Zeraati H, Mohammad K, Taghizadeh Z. A Predictive Model for the Diagnosis of Preeclampsia. J Reprod Infert. 2010;10(4):264-7.

28. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2003;187(1):181-92. Review

29. Redman et al. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:499-506

30. Williams MA et al. Maternal second trimester serum tumor necrosis factor α -soluble receptor p55 (sTNFp55) and subsequent risk of preeclampsia. Am J Epidemiol. 1999;149:323-329

31. Sacks GP et al. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. Am J Obstet Gynecol. 1998;179:80-86.

32. Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(3):817-24

33. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation. 1998;97(20):2007-11.

34. Tillett WS, Francis Jr T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med. 1930;52(4):561-71

35. Malek A ,Bersinger NA ,Di Santo S, Mueller MD ,sager R ,Schneider H,et al .C –reactive protein production in term human placental tissue.Placenta. 2006;27(67):619-25.

36. Mustaphi Ranjan, Sarala Gopalan Sarala,Dhaliwal Lakhbir,Sarkar A.K.Hyperuricemia and pregnancy induced Hypertension – reappraisal.indian journal of medical sciences 1996 vol50,(3),page 68-71.Pmid :8979621

محمدی بیتا، مقدم بنائم لیدا ، اصغری محمد . بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP نیمه اول بارداری با وقوع پره اکلامپسی. فصل نامه باروری و ناباروری : سال ۱۱ (۱۳۸۹) شماره ۲ صفحات ۹۵-۸۷

38. Ayatollahi H, Hasanzade M,Farzadnia M,Khabbaz Khoob M,Rahmanian A.Serum Level of high Sensitive C-Reactive Protein in Normal and Preeclamptic Pregnancies.Iran J pathology .2007;3(2):100-4.

39. Fatemeh Mirzaie, Fatemeh Rahimi-Shorbaf, and Amir Hossian Kazeronie,Association of Maternal Serum C-Reactive Protein Levels with Severity of Preeclampsia,2009;47(4):293-296

40.Nanda K,Sadanand G, Muralidhara Krishna C S,K L Mahadevappa, C-Reactive protein as a predictive factor of preeclampsia,int J Biol Med Res.2012;3(1):1307-1310

۴۱. Makrina D. Savvidoua, Christoph C. Leesa, Mauro Parraa, Aroon D. Hingoranib, Kypros H. Nicolaides, Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia ,vol.109,pp.297-301

42. Samira Behboudi- Gandevani, Narges Alian ,Moghadam , Lida Mogadam- banaem , Bita Mohamadi and Mohamad Asghari .- Association of high-sensitivity C-Reactive protein serum levels in

early pregnancy with the severity of preeclampsia and fetal birth weight- DOI 10.1515/jpm-2011-0190

43.A. Ghazavi, G.Mosayebi,E.Mashhadi,M A.Shariat-Zadeh and M.Rafiei,Association of Uric Acid and C-Reactive protein with severity of preeclampsia in Iranian Women,J.med.Sci.,8(3) :239-243

44.Svetlana Duricic,Marina Stojanov,Luana Obradovic, Aleksandrar Glisic,Darko Plecas,FIBRONECTIN AND C-REACTIVE PROTEIN IN PREGNANCY INDUCE HYPERTENSION,22:325-328,2003

45. Ghosh TK,Ghosh S ,Bhattacharjee D, C-reative protein in Women with pregnancy induced hypertention,Vol.10 No.3 Jul 11

46.Ayatollahi H, Hasanzade M,Farzadnia M,Khabbaz Khoob M,Rahmanian A.Serum Level of high Sensitive C-Reactive Protein in Normal and Preeclamptic Pregnancies.Iran J pathology .2007;3(2):100-4.

47.Nanda K,Sadanand G,Muralidhara Krishna C S,K L Mahadevappa, C-Reactive protein as a predictive factor of preeclampsia,Int J Biol Med Res.2012;3(1):1307-1310

48.Ayatollahi H, Hasanzade M,Farzadnia M,Khabbaz Khoob M,Rahmanian A.Serum Level of high Sensitive C-Reactive Protein in Normal and Preeclamptic Pregnancies.Iran J pathology .2007;3(2):100-4

- 49.Savvidou MD,Lees CC,Parra M, Hingorani AD,Nicolaides KH.Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop preeclampsia .BJOG.2002;109(3):297-301
50. Samira Behboudi- Gandevani, Narges Alian ,Moghadam , Lida Mogadam- banaem , Bita Mohamadi and Mohamad Asghari .- Association of high-sensitivity C-Reactive protein serum levels in early pregnancy with the severity of preeclampsia and fetal birth weight- DOI 10.1515/jpm-2011-0190
- 51.Nanda K,Sadanand G,Muralidhara Krishna C S,K L Mahadevappa, C-Reactive protein as a predictive factor of preeclampsia,Int J Biol Med Res.2012;3(1):1307-1310
- 52.Ayatollahi H, Hasanzade M,Farzadnia M,Khabbaz Khoob M,Rahmanian A.Serum Level of high Sensitive C-Reactive Protein in Normal and Preeclamptic Pregnancies.Iran J pathology .2007;3(2):100-4
- 53.Ghosh TK,Ghosh S,Bhattacharjee D, C - reactive protein levels in women with pregnancy induced hypertension, Bangladesh Journal of Medical Science Vol.10 No.3 Jul'11
- 54.Ayatollahi H, Hasanzade M,Farzadnia M,Khabbaz Khoob M,Rahmanian A.Serum Level of high Sensitive C-Reactive Protein in Normal and Preeclamptic Pregnancies.Iran J pathology .2007;3(2):100-4
- 55.Mehdi Farzandnia,Hossein Ayatollahi,Maliheh Hasan-zade,Hamid Reza Rahimi, A Comparative study of Serum Level of Vascular Cell Adhesion Molecule-1(Svcam-1), Intercellular Adhesion Molecule-1(ICAM-1) and High Sensitive C-reactive protein(hs-CRP) in normal and Pre-eclamptic Pregnancies.
- 56.Ayatollahi H, Hasanzade M,Farzadnia M,Khabbaz Khoob M,Rahmanian A.Serum Level of high Sensitive C-Reactive Protein in

Normal and Preeclamptic Pregnancies. Iran J pathology
2007;3(2):100-4

57. Nanda K, Sadanand G, Muralidhara Krishna C S, K L
Mahadevappa, C-Reactive protein as a predictive factor of
preeclampsia, Int J Biol Med Res. 2012;3(1):1307-1310

Study of association between serum level of high sensitive hs-CRP and severity of pre-eclampsia and compare with normal pregnancy

Fatemeh Samiee Rad, Hassan Jahani Hashemi, Hamidreza Bahrami

Department of Obstetric and Gynecology, Kosar Hospital

Qazvin University of Medical Science, Qazvin, IRAN

Introduction: The aim of this study was to determine the level of plasma high sensitive c-reactive protein (hs-CRP) in preeclampsia and to compare hs-CRP levels between normal pregnant women, mild preeclamptic, and severe preeclamptic women.

Methods: Serum hs-CRP levels were investigated in 50 cases of normal pregnant women, 45 cases with mild preeclampsia and 42 cases with severe preeclampsia in the third trimester of pregnancy. Venous blood samples were collected at admission to the hospital at least 6h before delivery for measurement of hs-CRP by immuno turbidometric method with bionic kit. The student t test and ANOVA and X^2 were used for comparison of proportions. C-reactive protein was measured in maternal serum using a highly sensitive method with a detection limit of 2mg/L. The study conducted between 2013 October - 2014 February

Results: There were significant difference in the means serum hs-CRP between normal pregnant women and mild preeclamptic women ($P < 0.05$). Serum concentration of hs-CRP were significantly higher in severe preeclampsia ($p < 0.05$) than normal pregnancy. There were also significant differences in hs-CRP levels between mild and severe preeclampsia ($P < 0.05$).

Conclusion: We found higher levels of hs-CRP in mild and severe preeclampsia than normal pregnancy and also these results suggest that hs-CRP are increased more in severe preeclampsia than

mild preeclampsia , and may be useful in prediction and diagnosis of the severity of preeclampsia.

Key words: C - reactive protein, severity of disease, preeclampsia